

明細書
癌高発現遺伝子

BEST AVAILABLE COPY

技術分野

- 5 本発明は、癌に関連する遺伝子、この遺伝子によりコードされるタンパク質、およびこのタンパク質を認識する抗体に関する。本発明の遺伝子、タンパク質および抗体は、癌の診断および治療、ならびに癌の治療薬の開発において用いることができる。

10 背景技術

これまでに、細胞の癌化と関連してその発現量が変化する遺伝子や、癌のマーカーとなりうる抗原が多数見いだされており、多くの研究が行われている。しかし、特定の癌を特異的に検出または治療することは依然として困難である。したがって、当該技術分野においては、癌の診断および治療に用いることができる、

- 15 さらに別の癌関連遺伝子およびタンパク質を同定することが求められている。

本発明に関連する先行技術文献情報としては以下のものがある：EP1033401；US2002022248；US2002042096；US200208150；US6337195；US6362321；

WO9738098；WO9920764；WO9929729；WO0006698；WO0012702；

WO0034477；WO0036107；WO0037643；WO0055174；WO0055320；

- 20 WO0055351；WO0055633；WO0058473；WO0073509；WO0100828；

WO0109317；WO0121653；WO0122920；WO0151513；WO0151628；

WO0154733；WO0155355；WO0157058；WO0159111；WO0160860；

WO0164835；WO0164886；WO0166719；WO0170976；WO0173027；

WO0175177；WO0177168；WO0192578；WO0194629；WO0200677；

- 25 WO0200889；WO0200939；WO0204514；WO0210217；WO0212280；

WO0220598；WO0229086；WO0229103；WO0258534；WO0260317；

WO0264797。

本発明は、癌の診断および治療剤として用いることができる遺伝子およびタンパク質を提供することを目的とする。

30

発明の開示

本発明者らは、癌組織において特定の遺伝子の発現が亢進していることを見だし、本発明を完成させた。すなわち、本発明は、配列番号 1 - 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを提供する。

- 5 1つの観点においては、本発明は、配列番号 1、2、28、29、30、31、32、51、52、60 および 61 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子、および該遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを提供する。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 1、2、28、29、30、31 および 32 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは
- 10 配列番号 1 または 2 に記載されるヌクレオチド配列を有する。

これらのタンパク質やフラグメントは肺癌の診断または治療のための組成物として有用である。

- 別の観点においては、本発明は、配列番号 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、22、23、24、25、26、27、33、34、35、
- 15 36、37、38、39、40、41、42、53、54 および 55 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子、および該遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを提供する。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、22、23、24、25 および 26 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

- 20 これらのタンパク質やフラグメントは胃癌の診断または治療のための組成物として有用である。

- 別の観点においては、本発明は、配列番号 3、7、20、21、46、47、48、49 および 50 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子、および該遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを提供する。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 3、7、20、21、46、49 および
- 25 50 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは配列番号 3、7、20 および 21 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

これらのタンパク質やフラグメントは大腸癌の診断または治療のための組成物として有用である。

- 30 別の観点においては、本発明は、配列番号 14、15、16、17、18、19、43、44、45、56、57、58、59、62、63、64 および 65

のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子、および該遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを提供する。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 14、15、16、17、18、19、45、56、57、58、64 および 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは、配列番号 14、15、16、17、18、19、64 および 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

これらのタンパク質やフラグメントは肝癌の診断または治療のための組成物として有用である。

好ましくは、本発明の組成物において、該遺伝子は、配列番号 1、9、10、14、20、22、24、25、26、27、28、29、32、38、39、40、44、51、52、53、54 および 58 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは、配列番号 1、9、10、14、20、22、24、25 および 26 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

また好ましくは、本発明の組成物において、該遺伝子は、配列番号 2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、15、16、17、18、19、21、23、30、31、33、34、35、36、37、41、42、43、45、46、47、48、49、50、55、56、57、59、60、61、62 および 63 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは、配列番号 2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、15、16、17、18、19、21 および 23 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

別の観点においては、本発明は、上述の遺伝子またはそのフラグメントを発現する細胞またはベクターを提供する。これらの細胞やベクターは、本発明のタンパク質の製造、該タンパク質に対する抗体の製造、癌の診断・治療などに有用である。

また別の観点においては、本発明は、配列番号 66-123 に記載されるアミノ酸配列を有するタンパク質またはそのフラグメントを提供する。これらのタンパク質またはそのフラグメントは、抗体の製造の際の抗原として、または癌の診断・治療に有用である。

さらに別の観点においては、本発明は、上述のタンパク質またはそのフラグメントを認識する抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。本発明はまた、このような抗体を産生する細胞を提供する。

さらに別の観点においては、本発明は、配列番号 1-65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列もしくはこれに相補的なヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、あるいはこれらのポリヌクレオチドに高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドを提供する。

- 5 さらに、本発明は、配列番号 1-65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列の少なくとも 12 個の連続するヌクレオチド配列もしくはこれに相補的なヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、あるいは、配列番号 1-65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドに高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができる少なくとも 12 ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドを提供する。

これらのポリヌクレオチドは、癌の診断、タンパク質の製造、プライマー、遺伝子発現阻害の為のアンチセンス・siRNA などに有用である。

- さらに別の観点においては、本発明は、抗癌活性を有する化合物を同定する方法であって、培養ヒト細胞を試験化合物と接触させ、そして前記細胞において配
15 列番号 1-65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む遺伝子の発現量の変化を引き起こす化合物を抗癌活性を有する化合物として同定する、の各工程を含む方法を提供する。

- さらに別の観点においては、本発明は、C20orf102 タンパク質を検出することを特徴とする癌の診断方法を提供する。好ましくは、癌は、肺癌、肝癌、または
20 は膵癌である。本発明の方法においては、好ましくは、細胞外に分泌された C20orf102 タンパク質が検出される。また好ましくは、本発明の方法は C20orf102 タンパク質を認識する抗体を用いて行われる。好ましくは、本発明の方法においては、血液中、血清中、または血漿中の C20orf102 タンパク質、あるいは細胞から分離した C20orf102 タンパク質が検出される。

- 25 別の態様においては、本発明は、以下の工程：

(a) 被験者から試料を採取する工程；

(b) 採取された試料に含まれる C20orf102 タンパク質を検出する工程を含む癌の診断方法を提供する。

30 図面の簡単な説明

図 1 は、癌関連遺伝子 TEG1 の発現解析の結果を示す。

- 図 2 は、癌関連遺伝子 T E G 2 の発現解析の結果を示す。
- 図 3 は、癌関連遺伝子 T E G 2 の発現解析の結果を示す。
- 図 4 は、癌関連遺伝子 T E G 3 の発現解析の結果を示す。
- 図 5 は、癌関連遺伝子 T E G 4 の発現解析の結果を示す。
- 5 図 6 は、癌関連遺伝子 T E G 5 の発現解析の結果を示す。
- 図 7 は、癌関連遺伝子 T E G 6 の発現解析の結果を示す。
- 図 8 は、癌関連遺伝子 T E G 6 の発現解析の結果を示す。
- 図 9 は、癌関連遺伝子 T E G 7 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 0 は、癌関連遺伝子 T E G 8 の発現解析の結果を示す。
- 10 図 1 1 は、癌関連遺伝子 T E G 9 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 2 は、癌関連遺伝子 T E G 1 0 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 3 は、癌関連遺伝子 T E G 1 1 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 4 は、癌関連遺伝子 T E G 1 2 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 5 は、癌関連遺伝子 T E G 1 3 の発現解析の結果を示す。
- 15 図 1 6 は、癌関連遺伝子 T E G 1 4 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 7 は、癌関連遺伝子 T E G 1 5 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 8 は、癌関連遺伝子 T E G 1 6 の発現解析の結果を示す。
- 図 1 9 は、癌関連遺伝子 T E G 1 7 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 0 は、癌関連遺伝子 T E G 1 8 の発現解析の結果を示す。
- 20 図 2 1 は、癌関連遺伝子 T E G 1 9 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 2 は、癌関連遺伝子 T E G 2 0 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 3 は、癌関連遺伝子 T E G 2 1 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 4 は、癌関連遺伝子 T E G 2 2 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 5 は、癌関連遺伝子 T E G 2 3 の発現解析の結果を示す。
- 25 図 2 6 は、癌関連遺伝子 T E G 2 4 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 7 は、癌関連遺伝子 T E G 2 5 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 8 は、癌関連遺伝子 T E G 2 6 の発現解析の結果を示す。
- 図 2 9 は、癌関連遺伝子 T E G 2 7 の発現解析の結果を示す。
- 図 3 0 は、癌関連遺伝子 T E G 2 8 の発現解析の結果を示す。
- 30 図 3 1 は、癌関連遺伝子 T E G 2 9 の発現解析の結果を示す。
- 図 3 2 は、癌関連遺伝子 T E G 3 0 の発現解析の結果を示す。

- 図 3 3 は、癌関連遺伝子 T E G 3 1 の発現解析の結果を示す。
図 3 4 は、癌関連遺伝子 T E G 3 2 の発現解析の結果を示す。
図 3 5 は、癌関連遺伝子 T E G 3 3 の発現解析の結果を示す。
図 3 6 は、癌関連遺伝子 T E G 3 4 の発現解析の結果を示す。
5 図 3 7 は、癌関連遺伝子 T E G 3 5 の発現解析の結果を示す。
図 3 8 は、癌関連遺伝子 T E G 3 6 の発現解析の結果を示す。
図 3 9 は、癌関連遺伝子 T E G 3 7 の発現解析の結果を示す。
図 4 0 は、癌関連遺伝子 T E G 3 8 の発現解析の結果を示す。
図 4 1 は、癌関連遺伝子 T E G 3 9 の発現解析の結果を示す。
10 図 4 2 は、癌関連遺伝子 T E G 4 0 の発現解析の結果を示す。
図 4 3 は、癌関連遺伝子 T E G 4 1 の発現解析の結果を示す。
図 4 4 は、癌関連遺伝子 T E G 4 2 の発現解析の結果を示す。
図 4 5 は、癌関連遺伝子 T E G 4 3 の発現解析の結果を示す。
図 4 6 は、癌関連遺伝子 T E G 4 4 の発現解析の結果を示す。
15 図 4 7 は、癌関連遺伝子 T E G 4 5 の発現解析の結果を示す。
図 4 8 は、癌関連遺伝子 T E G 4 6 の発現解析の結果を示す。
図 4 9 は、癌関連遺伝子 T E G 4 7 の発現解析の結果を示す。
図 5 0 は、癌関連遺伝子 T E G 4 8 の発現解析の結果を示す。
図 5 1 は、癌関連遺伝子 T E G 4 9 の発現解析の結果を示す。
20 図 5 2 は、癌関連遺伝子 T E G 5 0 の発現解析の結果を示す。
図 5 3 は、癌関連遺伝子 T E G 5 1 の発現解析の結果を示す。
図 5 4 は、癌関連遺伝子 T E G 5 2 の発現解析の結果を示す。
図 5 5 は、癌関連遺伝子 T E G 5 3 の発現解析の結果を示す。
図 5 6 は、癌関連遺伝子 T E G 5 4 の発現解析の結果を示す。
25 図 5 7 は、癌関連遺伝子 T E G 5 5 の発現解析の結果を示す。
図 5 8 は、癌関連遺伝子 T E G 5 6 の発現解析の結果を示す。
図 5 9 は、癌関連遺伝子 T E G 5 7 の発現解析の結果を示す。
図 6 0 は、癌関連遺伝子 T E G 5 8 の発現解析の結果を示す。
図 6 1 は、癌関連遺伝子 T E G 5 9 の発現解析の結果を示す。
30 図 6 2 は、癌関連遺伝子 T E G 6 0 の発現解析の結果を示す。
図 6 3 は、癌関連遺伝子 T E G 6 1 の発現解析の結果を示す。

図 6 4 は、癌関連遺伝子 T E G 6 2 の発現解析の結果を示す。

図 6 5 は、癌関連遺伝子 T E G 6 3 の発現解析の結果を示す。

図 6 6 は、癌関連遺伝子 T E G 6 4 の発現解析の結果を示す。

図 6 7 は、新規遺伝子 K#1 の塩基配列およびアミノ酸配列を示す。

- 5 図 6 8 は、新規遺伝子 K#1 と GenBank No. XM_067369 とのアライメントを示す。

図 6 9 は、新規遺伝子 K#1 のアミノ酸配列モチーフの解析結果を示す。

図 7 0 は、新規遺伝子 K#2 (クローン 1 1) の塩基配列およびアミノ酸配列を示す。

- 10 図 7 1 は、新規遺伝子 K#2 (クローン 1 8) の塩基配列およびアミノ酸配列を示す。

図 7 2 は、新規遺伝子 K#2 (クローン 1 1) と、ヒト LIN-28、線虫 LIN-28、アフリカツメガエル LIN-28、ショウジョウバエ LIN-28 およびマウス LIN-28 のアミノ酸配列の比較を示す。

- 15 図 7 3 は、C20orf102 遺伝子の肺扁平上皮癌における発現を示す。

図 7 4 は、抗 C20orf102 抗体を用いる、各種癌細胞株およびその培養上清における C20orf102 タンパク質分子の検出を示す。

図 7 5 は、抗 C20orf102 抗体を用いる、肺腺癌組織における C20orf102 タンパク質の発現解析の結果を示す。

- 20 図 7 6 は、抗 hNotum 抗体を用いる、各種癌細胞株およびその培養上清における hNotum タンパク質分子の検出を示す。

図 7 7 は、抗 hNotum 抗体を用いる、肝癌組織における hNotum タンパク質の発現解析の結果を示す。

- 25 図 7 8 は、抗 K#2 抗体を用いる、K#2 強制発現細胞株および各種癌細胞株における K#2 タンパク質分子の検出を示す。

図 7 9 は、抗 K#2 抗体を用いる、肝癌組織における K#2 タンパク質の発現解析の結果を示す。

図 8 0 は、抗 KIAA1359 抗体を用いる、KIAA1359 強制発現細胞株および各種癌細胞株における KIAA1359 タンパク質分子の検出を示す。

- 30 図 8 1 は、抗 KIAA1359 抗体を用いる、胃癌組織における KIAA1359 タンパク質の発現解析の結果を示す。

図 8 2 は、抗 PEG10/ORF2 抗体を用いる、PEG10 強制発現細胞株および各種癌細胞株における PEG10 タンパク質分子の検出を示す。

図 8 3 は、抗 PEG10/ORF2 抗体を用いる、肝細胞癌組織における PEG10 タンパク質の発現解析の結果を示す。

5 図 8 4 は、抗 DUSP9 抗体を用いる、DUSP9 強制発現細胞株および各種癌細胞株における DUSP9 タンパク質分子の検出を示す。

図 8 5 は、抗 DUSP9 抗体を用いる、肝細胞癌組織における DUSP9 タンパク質の発現解析の結果を示す。

10 図 8 6 は、抗 CystatinSN 抗体を用いる、大腸癌組織における CystatinSN タンパク質の発現解析の結果を示す。

図 8 7 は、抗 SFRP4 抗体を用いる、胃癌組織における SFRP4 タンパク質の発現解析の結果を示す。

図 8 8 は、抗 SFRP4 抗体を用いる、SFRP4 を強制発現させた COS7 細胞の培養上清における SFRP4 タンパク質の検出を示す。

15

発明の詳細な説明

本発明は、癌組織において特定の遺伝子の発現が亢進している遺伝子、およびこの遺伝子によりコードされるタンパク質を利用する、癌の診断および治療のための組成物を提供する。

20

蛋白質

第 1 の観点においては、本発明は、配列番号 1 - 6 5 に記載される癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを提供する。好ましくは、本発明の組成物は、配列番号 6 6 - 1 2 3 に記載されるアミノ酸配列を有するタンパク質またはそのフラグメントを含む。

25

本発明のタンパク質またはそのフラグメントは、癌の診断・治療や、抗体作製の際の抗原として有用である。

本発明の組成物においては、タンパク質またはそのフラグメントは、所望の免疫原性を有する限り、上述の配列から、1 または数個のアミノ酸残基が欠失、置換または付加された変異体であってもよい。このような変異体は、好ましくは、

30 上述のアミノ酸配列と、少なくとも 8 0 %、好ましくは 9 0 % またはそれ以上、

より好ましくは95%またはそれ以上の同一性を有するアミノ酸配列を有する。

アミノ酸配列の同一性は、比較すべき2つの配列において、同一である残基の数を残基の総数で割り、100を乗ずることにより表される。標準的なパラメータを用いて配列の同一性を決定するためのいくつかのコンピュータプログラム、

5 例えば、Gapped BLASTまたはPSI-BLAST (Altschul, et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402), BLAST (Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410)、およびスミスーウォーターマン (Smith-Waterman) (Smith, et al. (1981) J. Mol. Biol. 147:195-197) が利用可能である。

あるアミノ酸配列に対する1または複数個のアミノ酸残基の欠失、付加および/または他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有するタンパク質がその生物学的活性を維持することはすでに知られている (Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666、Zoller, M. J. & Smith, M. Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500、Wang, A. et al., Science 224, 1431-1433、Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 6409-6413)。

変異するアミノ酸残基においては、アミノ酸側鎖の性質が保存されている別のアミノ酸に変異されることが望ましい。例えばアミノ酸側鎖の性質としては、疎水性アミノ酸 (A, I, L, M, F, P, W, Y, V)、親水性アミノ酸 (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T)、脂肪族側鎖を有するアミノ酸 (G, A, V, L, I, P)、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸 (S, T, Y)、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸 (C, M)、カルボン酸およびアミド含有側鎖を有するアミノ酸 (D, N, E, Q)、塩基含有側鎖を有するアミノ酸 (R, K, H)、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸 (H, F, Y, W) を挙げることができる (括弧内はいずれもアミノ酸の一文字標記を表す)。

当業者であれば公知の方法、例えば、部位特異的変異誘発法 (Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275、Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500、Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456、Kramer W, and Fritz HJ (1987) Methods. Enzymol. 154, 350-367、Kunkel, TA (1985) Proc Natl Acad Sci USA. 82, 488-492、Kunkel (1988)

Methods Enzymol. 85, 2763-2766) などを用いて、アミノ酸に適宜変異を導入することにより、該タンパク質と同等なタンパク質を調製することが可能である。

本発明のタンパク質は、後述するタンパク質を産生する細胞や宿主あるいは精製方法により、アミノ酸配列、分子量、等電点または糖鎖の有無や形態などが異なり得る。例えば、本発明のタンパク質を原核細胞、例えば大腸菌で発現させた場合、本来のタンパク質のアミノ酸配列の N 末端にメチオニン残基が付加される。本発明のタンパク質はこのようなタンパク質も包含する。

本発明のタンパク質は、当業者に公知の方法により、組み換えタンパク質として、また天然のタンパク質として調製することが可能である。組み換えタンパク質であれば、本発明のタンパク質をコードする DNA を、適当な発現ベクターに組み込み、これを適当な宿主細胞に導入して得た形質転換体を回収し、抽出物を得た後、イオン交換、逆相、ゲル濾過などのクロマトグラフィー、あるいは本発明のタンパク質に対する抗体をカラムに固定したアフィニティークロマトグラフィーにかけることにより、または、さらにこれらのカラムを複数組み合わせることにより精製し、調製することが可能である。

また、本発明のタンパク質をグルタチオン S-トランスフェラーゼタンパク質との融合タンパク質として、あるいはヒスチジンを複数付加させた組み換えタンパク質として宿主細胞（例えば、動物細胞や大腸菌など）内で発現させた場合には、発現させた組み換えタンパク質はグルタチオンカラムあるいはニッケルカラムを用いて精製することができる。融合タンパク質の精製後、必要に応じて融合タンパク質のうち、目的のタンパク質以外の領域を、トロンピンまたはファクター-Xa などにより切断し、除去することも可能である。

天然のタンパク質であれば、当業者に周知の方法、例えば、本発明のタンパク質を発現している組織や細胞の抽出物に対し、後述する本発明のタンパク質に結合する抗体が結合したアフィニティークラムを作用させて精製することにより単離することができる。抗体はポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。

本発明は、また、本発明のタンパク質のフラグメント（部分ペプチド）を包含する。本発明のフラグメントは、例えば、本発明のタンパク質に対する抗体の作製、本発明のタンパク質に結合する化合物のスクリーニングや、本発明のタンパク質の促進剤や阻害剤のスクリーニングに利用し得る。また、本発明のタンパク

質のアンタゴニストや競合阻害剤になり得る。

本発明のフラグメントは、免疫原とする場合には、少なくとも7アミノ酸以上、好ましくは8アミノ酸以上、さらに好ましくは9アミノ酸以上のアミノ酸配列からなる。本発明のタンパク質の競合阻害剤として用いる場合には、少なくとも100アミノ酸以上、好ましくは200アミノ酸以上、さらに好ましくは300アミノ酸以上のアミノ酸配列を含む。

本発明のフラグメントは、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明のタンパク質を適切なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成は、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによってもよい。

本発明は、また、本発明のDNAが挿入されたベクターを提供する。本発明のベクターは、宿主細胞内において本発明のDNAを保持させたり、本発明のタンパク質を発現させるために有用である。

ベクターとしては、例えば、大腸菌を宿主とする場合には、ベクターを大腸菌（例えば、JM109、DH5α、HB101、XL1Blue）などで大量に増幅させ大量調製するために、大腸菌で増幅されるための「ori」をもち、さらに形質転換された大腸菌の選抜遺伝子（例えば、なんらかの薬剤（アンピシリンやテトラサイクリン、カナマイシン、クロラムフェニコール）により判別できるような薬剤耐性遺伝子）を有していることが好ましい。

ベクターの例としては、M13系ベクター、pUC系ベクター、pBR322、pBluescript、pCR-Scriptなどが挙げられる。また、cDNAのサブクローニング、切り出しを目的とした場合、上記ベクターの他に、例えば、pGEM-T、pDIRECT、pT7などが挙げられる。

本発明のタンパク質を生産する目的においてベクターを使用する場合には、特に、発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、例えば、大腸菌での発現を目的とした場合は、ベクターが大腸菌で増幅されるような上記特徴を持つほかに、宿主をJM109、DH5α、HB101、XL1-Blueなどの大腸菌とした場合においては、大腸菌で効率よく発現できるようなプロモーター、例えば、lacZプロモーター（Wardら、Nature (1989) 341, 544-546；FASEB J. (1992) 6, 2422-2427）、araBプロモーター（Betterら、Science (1988) 240, 1041-1043）、またはT7プロモーターなどを持っていることが不可欠である。このようなベクタ

ーとしては、上記ベクターの他に pGEX-5X-1 (ファルマシア社製)、

「QIAexpress system」 (キアゲン社製)、pEGFP、または pET(この場合、宿主は T7 RNA ポリメラーゼを発現している BL21 が好ましい)などが挙げられる。

また、ベクターには、タンパク質分泌のためのシグナル配列が含まれていても

- 5 よい。タンパク質分泌のためのシグナル配列としては、大腸菌のペリプラズムに産生させる場合、pelB シグナル配列 (Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) を使用すればよい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば塩化カルシウム法、エレクトロポレーション法を用いて行うことができる。

大腸菌以外にも、例えば、本発明のタンパク質を製造するためのベクターとし

- 10 ては、哺乳動物由来の発現ベクター (例えば、pcDNA3 (インビトロゲン社製) や、pEGF-BOS (Nucleic Acids. Res.1990, 18(17),p5322)、pEF、pCDM8)、昆虫細胞由来の発現ベクター (例えば「Bac-to-BAC baculovairus expression system」 (ギブコ BRL 社製)、pBacPAK8)、植物由来の発現ベクター (例えば pMH1、pMH2)、動物ウィルス由来の発現ベクター (例えば、pHSV、
15 pMV、pAdexLcw)、レトロウィルス由来の発現ベクター (例えば、pZIPneo)、酵母由来の発現ベクター (例えば、「Pichia Expression Kit」 (インビトロゲン社製)、pNV11、SP-Q01)、枯草菌由来の発現ベクター (例えば、pPL608、pKTH50) が挙げられる。

CHO 細胞、COS 細胞、NIH3T3 細胞等の動物細胞での発現を目的とした場

- 20 合には、細胞内で発現させるために必要なプロモーター、例えば SV40 プロモーター (Mulligan ら, Nature (1979) 277, 108)、MMLV-LTR プロモーター、EF1α プロモーター (Mizushima ら, Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322)、CMV プロモーターなどを持っていることが不可欠であり、細胞への形質転換を選抜するための遺伝子 (例えば、薬剤 (ネオマイシン、G418 など) により判別
25 できるような薬剤耐性遺伝子) を有すればさらに好ましい。このような特性を有するベクターとしては、例えば、pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、pOP13 などが挙げられる。

さらに、遺伝子を安定的に発現させ、かつ、細胞内での遺伝子のコピー数の増幅を目的とする場合には、核酸合成経路を欠損した CHO 細胞にそれを相補する

- 30 DHFR 遺伝子を有するベクター (例えば、pCHOI など) を導入し、メトトレキセート (MTX) により増幅させる方法が挙げられ、また、遺伝子の一過性の発

現を目的とする場合には、SV40 T 抗原を発現する遺伝子を染色体上に持つ COS 細胞を用いて SV40 の複製起点を持つベクター（pcD など）で形質転換する方法が挙げられる。複製開始点としては、また、ポリオーマウィルス、アデノウィルス、ウシパピローマウィルス（BPV）等の由来のものを用いることもできる。さらに、宿主細胞系で遺伝子コピー数増幅のため、発現ベクターは選択マーカーとして、アミノグリコシドトランスフェラーゼ（APH）遺伝子、チミジンキナーゼ（TK）遺伝子、大腸菌キサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ecogpt）遺伝子、ジヒドロ葉酸還元酵素（dhfr）遺伝子等を含むことができる。

- 5 また、本発明は、本発明のベクターが導入された宿主細胞を提供する。本発明のベクターが導入される宿主細胞としては特に制限はなく、例えば、大腸菌や種々の動物細胞などを用いることが可能である。本発明の宿主細胞は、例えば、本発明のタンパク質の製造や発現のための産生系として使用することができる。タンパク質製造のための産生系は、in vitro および in vivo の産生系がある。in vitro の産生系としては、真核細胞を使用する産生系や原核細胞を使用する産生系が挙げられる。

- 10 真核細胞を使用する場合、例えば、動物細胞、植物細胞、真菌細胞を宿主に用いることができる。動物細胞としては、哺乳類細胞、例えば、CHO（J. Exp. Med. (1995) 108, 945）、COS、3T3、ミエローマ、BHK（baby hamster kidney）、HeLa、Vero、両生類細胞、例えばアフリカツメガエル卵母細胞（Valle, et al., Nature (1981) 291, 358-340）、あるいは昆虫細胞、例えば、Sf9、Sf21、Tn5 が知られている。CHO 細胞としては、特に、DHFR 遺伝子を欠損した CHO 細胞である dhfr-CHO（Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4216-4220）や CHO K-1（Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1968) 60, 1275）を好適に使用することができる。動物細胞において、大量発現を目的とする場合には特に CHO 細胞が好ましい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば、リン酸カルシウム法、DEAE デキストラン法、カチオニックリポソーム DOTAP（ベーリンガーマンハイム社製）を用いた方法、エレクトロポレーション法、リポフェクションなどの方法で行うことが可能である。

- 20 植物細胞としては、例えば、ニコチアナ・タバカム（*Nicotiana tabacum*）由来の細胞がタンパク質生産系として知られており、これをカルス培養すればよい。

真菌細胞としては、酵母、例えば、サッカロミセス (*Saccharomyces*) 属、例えば、サッカロミセス・セレビスエ (*Saccharomyces cerevisiae*)、糸状菌、例えば、アスペルギルス (*Aspergillus*) 属、例えば、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*) が知られている。

- 5 原核細胞を使用する場合、細菌細胞を用いる産生系がある。細菌細胞としては、大腸菌 (*E. coli*)、例えば、JM109、DH5 α 、HB101 等が挙げられ、その他、枯草菌が知られている。

これらの細胞を目的とする DNA により形質転換し、形質転換された細胞を *in vitro* で培養することによりタンパク質が得られる。培養は、公知の方法に従い行うことができる。例えば、動物細胞の培養液として、例えば、DMEM、MEM、RPMI1640、IMDM を使用することができる。その際、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を併用することもできるし、無血清培養してもよい。培養時の pH は、約 6~8 であるのが好ましい。培養は、通常、約 30~40℃で約 15~200 時間行い、必要に応じて培地の交換、通気、攪拌を加える。

- 15 一方、*in vivo* でタンパク質を産生させる系としては、例えば、動物を使用する産生系や植物を使用する産生系が挙げられる。これらの動物または植物に目的とする DNA を導入し、動物または植物の体内でタンパク質を産生させ、回収する。本発明における「宿主」とは、これらの動物、植物を包含する。

動物を使用する場合、哺乳類動物、昆虫を用いる産生系がある。哺乳類動物としては、ヤギ、ブタ、ヒツジ、マウス、ウシを用いることができる (Vicki Glaser, SPECTRUM Biotechnology Applications, 1993)。また、哺乳類動物を用いる場合、トランスジェニック動物を用いることができる。

例えば、目的とする DNA を、ヤギ β カゼインのような乳汁中に固有に産生されるタンパク質をコードする遺伝子との融合遺伝子として調製する。次いで、この融合遺伝子を含む DNA 断片をヤギの胚へ注入し、この胚を雌のヤギへ移植する。胚を受容したヤギから生まれるトランスジェニックヤギまたはその子孫が産生する乳汁から、目的のタンパク質を得ることができる。トランスジェニックヤギから産生されるタンパク質を含む乳汁量を増加させるために、適宜ホルモンをトランスジェニックヤギに使用してもよい (Ebert, K.M. et al., Bio/Technology (1994) 12, 699-702)。

また、昆虫としては、例えばカイコを用いることができる。カイコを用いる場

合、目的のタンパク質をコードする DNA を挿入したパキユロウィルスのカイコに感染させることにより、このカイコの体液から目的のタンパク質を得ることができる (Susumu, M. et al., Nature (1985) 315, 592-594)。

- さらに、植物を使用する場合、例えばタバコを用いることができる。タバコを用いる場合、目的とするタンパク質をコードする DNA を植物発現用ベクター、例えば pMON 530 に挿入し、このベクターをアグロバクテリウム・ツメファシエンス (*Agrobacterium tumefaciens*) のようなバクテリアに導入する。このバクテリアをタバコ、例えば、ニコチアナ・タバカム (*Nicotiana tabacum*) に感染させ、本タバコの葉より所望のタンパク質を得ることができる (Julian K.-C. Ma et al., Eur. J. Immunol. (1994) 24, 131-138)。

- これにより得られた本発明のタンパク質は、宿主細胞内または細胞外 (培地など) から単離し、実質的に純粋で均一なタンパク質として精製することができる。タンパク質の分離、精製は、通常のタンパク質の精製で使用されている分離、精製方法を使用すればよく、何ら限定されるものではない。例えば、クロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、免疫沈降、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動法、透析、再結晶等を適宜選択、組み合わせればタンパク質を分離、精製することができる。

- クロマトグラフィーとしては、例えばアフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーは、液相クロマトグラフィー、例えば HPLC、FPLC 等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。本発明は、これらの精製方法を用い、高度に精製されたタンパク質も包含する。

- なお、タンパク質を精製前または精製後に適当なタンパク質修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、部分的にペプチドを除去することもできる。タンパク質修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、リシルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グルコシダーゼなどが用いられる。

後述の実施例において示されるように、配列番号 1 - 65 に示される癌関連遺

伝子の遺伝子配列（表 1 を参照）を元に PCR プライマーを設計し、ヒトの正常および癌組織から得た cDNA を用いて、定量 PCR によりヒト組織における癌関連遺伝子の発現量の定量化を行ったところ、本発明の癌関連遺伝子は特定のヒト癌組織においてその発現が亢進されていることが見いだされた。

- 5 配列番号 1、2、28、29、30、31、32、51、52、60 および 61 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子は、肺癌においてその発現が亢進していることが見いだされた。すなわち、配列番号 1、2、28、29、30、31、32、51、52、60 および 61 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントは、肺癌の診断
- 10 または治療において有用である。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 1、2、28、29、30、31 および 32 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは配列番号 1 または 2 に記載されるヌクレオチド配列を有する。

- 配列番号 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、22、23、24、25、26、27、33、34、35、36、37、38、39、40、
- 15 41、42、53、54 および 55 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子は、胃癌においてその発現が亢進していることが見いだされた。すなわち、配列番号 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、22、23、24、25、26、27、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、53、54 および 55 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子
- 20 によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントは、胃癌の診断または治療において有用である。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、22、23、24、25 および 26 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

- 配列番号 3、7、20、21、46、47、48、49 および 50 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子は、大腸癌においてその発現が亢進していることが見いだされた。すなわち、配列番号 3、7、20、21、46、47、48、49 および 50 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントは、大腸癌の診断または治療において有用である。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 3、7、20、21、46、4
- 30 9 および 50 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは配列番号 3、7、20 および 21 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

配列番号 14、15、16、17、18、19、43、44、45、56、57、58、59、62、63、64 および 65 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子は、肝癌においてその発現が亢進していることが見いだされた。すなわち、配列番号 14、15、16、17、18、19、43、44、45、56、57、58、59、62、63、64 および 65 に記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントは、肝癌の診断または治療において有用である。好ましくは、該遺伝子は、配列番号 14、15、16、17、18、19、45、56、57、58、64 および 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列、より好ましくは、配列番号 14、15、16、17、18、19、64 および 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する。

配列番号 1 - 65 に記載される癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを含む本発明の組成物は、癌に対するワクチンとして用いることができる。上述のタンパク質またはその免疫原性フラグメントを、適当なアジュバントとともに、あるいは他の適当なポリペプチドとの融合タンパク質として、対象となるヒトまたはその他の動物に投与することにより、そのヒトまたは動物の体内で免疫応答を生じさせることができる。あるいは、本発明の組成物は、上述の癌関連遺伝子またはそのフラグメントを発現する細胞の形で投与してもよい。

また、本発明の組成物は、被検者が配列番号 1 - 65 に記載される癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質に対する抗体を有するか否かを測定することにより、特定の癌に罹患しているか否かを診断するために用いることができる。

抗体

別の観点においては、本発明は、配列番号 1 - 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントを認識する抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。さらに、該抗体またはその結合フラグメントを含む、癌を診断または治療するための組成物を提供する。本発明の抗体は、好ましくは、配列番号 66 - 123 で表されるアミノ酸配列を有するタンパク質またはそのフラグメントを認識することができる。本発明はまた、このような抗体を産生する細胞を提供する。

認識するとは、抗体が、特定の条件下において、上述の癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメントに対して、他のポリペプチドに結合するより高い親和性をもって結合することを意味する。

本発明の抗体には、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体、ならびに
5 抗原決定基に特異的に結合する能力を保持している抗体およびT-細胞レセプターフラグメント等の、抗体の変種および誘導体が含まれる。

又、本発明の抗体の種類は特に制限されず、マウス抗体、ヒト抗体、ラット抗体、ウサギ抗体、ヒツジ抗体、ラクダ抗体等や、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体、等を適宜用いることができる。遺伝子組換え型抗体は、既
10 知の方法を用いて製造することができる。キメラ抗体は、ヒト以外の哺乳動物、例えば、マウス抗体の重鎖、軽鎖の可変領域とヒト抗体の重鎖、軽鎖の定常領域からなる抗体であり、マウス抗体の可変領域をコードするDNAをヒト抗体の定常領域をコードするDNAと連結し、これを発現ベクターに組み込んで宿主に導入し産生させることにより得ることができる。ヒト化抗体は、再構成

(reshaped) ヒト抗体とも称され、ヒト以外の哺乳動物、たとえばマウス抗体の相補性決定領域 (CDR; complementarity determining region) をヒト抗体の相補性決定領域へ移植したものであり、その一般的な遺伝子組換え手法も知られている。具体的には、マウス抗体の CDR とヒト抗体のフレームワーク領域
20 (framework region ; FR) を連結するように設計した DNA 配列を、末端部にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドから PCR 法により合成する。得られた DNA をヒト抗体定常領域をコードする DNA と連結し、次いで発現ベクターに組み込んで、これを宿主に導入し産生させることにより得られる (欧州特許出願公開番号 EP 239400 、国際特許出願公開番号
25 WO 96/02576 参照) 。 CDR を介して連結されるヒト抗体の FR は、相補性決定領域が良好な抗原結合部位を形成するものが選択される。必要に応じ、再構成ヒト抗体の相補性決定領域が適切な抗原結合部位を形成するように抗体の可変領域のフレームワーク領域のアミノ酸を置換してもよい (Sato, K. et al., Cancer Res, 1993, 53, 851-856.) 。

30 また、ヒト抗体の取得方法も知られている。例えば、ヒトリンパ球を in vitro で所望の抗原または所望の抗原を発現する細胞で感作し、感作リンパ球をヒトミ

エローム細胞、例えば U266 と融合させ、抗原への結合活性を有する所望のヒト抗体を得ることもできる（特公平 1-59878 参照）。また、ヒト抗体遺伝子の全てのレパートリーを有するトランスジェニック動物を所望の抗原で免疫することで所望のヒト抗体を取得することができる（国際特許出願公開番号 WO

- 5 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096, WO 96/33735 参照）。さらに、ヒト抗体ライブラリーを用いて、パンニングによりヒト抗体を取得する技術も知られている。例えば、ヒト抗体の可変領域を一本鎖抗体（scFv）としてファージディスプレイ法によりファージの表面に発現させ、抗原に結合するファージを選択することができる。選択されたファージの遺伝子を解析すれば、抗原に結合するヒト抗体の可変領域をコードする DNA 配列を決定することができる。抗原に結合する scFv の DNA 配列が明らかになれば、当該配列を適当な発現ベクターを作製し、ヒト抗体を取得することができる。これらの方法は既に衆知であり、WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388 を参考にすることができる。
- 15

- また、抗体は抗原に結合することができれば、抗体断片（フラグメント）等の低分子化抗体や抗体の修飾物などであってもよい。抗体断片の具体例としては、例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、Diabody などを挙げることができる。このような抗体断片を得るには、これら抗体断片をコードする遺伝子を構築し、これを発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させればよい（例えば、Co, M. S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976 ; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J. et al., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669 ; Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137 参照）。
- 20
- 25

- 抗体の修飾物として、ポリエチレングリコール（PEG）等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる。又、抗体に放射性同位元素、化学療法剤、細菌由来トキシン等の細胞傷害性物質などを結合することも可能であり、特に放射性標識抗体は有用である。このような抗体修飾物は、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。なお、抗体の修飾方法はこの分野にお
- 30

いてすでに確立されている。

又、本発明においては、細胞傷害活性を増強する目的などで、糖鎖を改変した抗体などを用いることも可能である。抗体の糖鎖改変技術は既に知られている（例えば、WO00/61739、WO02/31140 など）。

- 5 又、本発明においては、2 種以上の異なる抗原に対して特異性を有する多特異性抗体も含まれる。通常このような分子は 2 個の抗原を結合するものであるが（即ち、二重特異性抗体）、本発明における「多特異性抗体」は、それ以上（例えば、3 種類の）抗原に対して特異性を有する抗体を包含するものである。多特異性抗体は全長からなる抗体、またはそのような抗体の断片（例えば、F(ab')₂ 二特異性
- 10 抗体）であり得る。

- 当分野において多特異性抗体の製造法は公知である。全長の二特異性抗体の産生は、異なる特異性を有する 2 つの免疫グロブリン重鎖・軽鎖の共発現を含むものである（Millstein et al., Nature 305:537-539 (1983)）。免疫グロブリンの重鎖および軽鎖はランダムに取り合わされるので、共発現を行う得られた複数のハイブリドーマ（クワドローマ）は、各々異なる抗体分子を発現するハイブリドーマの混合物であり、このうち正しい二特異性抗体を産生するものを選択する必要がある。選択はアフィニティークロマトグラフィー等の方法により行うことができる。また、別な方法では所望の結合特異性を有する抗体の可変領域を免疫グロブリンの定常ドメイン配列に融合する。該定常ドメイン配列は、好ましくは免疫グロブリンの重鎖の定常領域の内、ヒンジ、CH2 および CH3 領域の一部を少なくとも含むものである。好ましくは、さらに軽鎖との結合に必要な重鎖の CH1 領域が含まれる。免疫グロブリン重鎖融合体をコードする DNA、および、所望により免疫グロブリン軽鎖をコードする DNA をそれぞれ別々の発現ベクターに挿入し、適当な宿主生物に形質転換する。別々の発現ベクターに各遺伝子を挿入すること
- 15
- 20
- 25
- により、それぞれの鎖の存在割合が同じでない方が、得られる抗体の収量が上がる場合に、各鎖の発現割合の調節が可能となり都合が良いが、当然ながら、複数の鎖をコードする遺伝子を一つのベクターに挿入して用いることも可能である。

- 好ましい態様においては、第一の結合特性を有する重鎖がハイブリッド免疫グロブリンの一方の腕として存在し、別の結合特性の重鎖・軽鎖複合体がもう一方
- 30
- の腕として存在する二重特異性抗体が望ましい。このように一方の腕のみに軽鎖を存在させることにより、二重特異性抗体の他の免疫グロブリンからの分離を容

易に行うことができる。該分離方法については、WO94/04690 参照。二特異性抗体の作成方法については、さらに、Suresh ら (Methods in Enzymology 121:210 (1986)) の方法を参照することができる。組換え細胞培養物から得られる最終産物中のホモダイマーを減らしヘテロダイマーの割合を増加させる方法として、抗体の定常ドメインの CH3 を含み、一方の抗体分子において、他方の分子と結合する表面の 1 若しくは複数の小さな側鎖のアミノ酸を大きな側鎖のアミノ酸 (例えば、チロシンやトリプトファン) に変え、他方の抗体分子の対応する部分の大きな側鎖のアミノ酸を小さなもの (例えば、アラニンやスレオニン) に変えて第一の抗体分子の大きな側鎖に対応する空洞を設ける方法も知られている (WO96/27011)。

二重特異性抗体には、例えば、一方の抗体がアビジンに結合され、他方がビオチン等に結合されたようなヘテロ共役抗体が含まれる (米国特許第 4,676,980 号;WO91/00360;WO92/00373;EP03089)。このようなヘテロ共役抗体の作成に利用される架橋剤は周知であり、例えば、米国特許第 4,676,980 号にもそのような例が記載されている。

また、抗体断片より二特異性抗体を製造する方法も報告されている。例えば、化学結合を利用して製造することができる。例えば、まず $F(ab')_2$ 断片を作成し、同一分子内でのジフルフィド形成を防ぐため断片をジチオール錯化剤アルサニルナトリウムの存在化で還元する。次に $F(ab')_2$ 断片をチオニトロ安息香酸塩 (TNB) 誘導体に変換する。メルカプトエチルアミンを用いて一方の $F(ab')_2 \cdot TNB$ 誘導体を Fab' -チオールに再還元した後、 $F(ab')_2 \cdot TNB$ 誘導体および Fab' -チオールを等量混合し二特異性抗体を製造する。

組換え細胞培養物から直接、二重特異性抗体を製造し、単離する方法も種々、報告されている。例えば、ロイシンジッパーを利用した二重特異性抗体の製造方法が報告されている (Kostelny et al., J, Immunol. 148(5):1547-1553 (1992))。まず、Fos および Jun タンパク質のロイシンジッパーペプチドを、遺伝子融合により異なる抗体の Fab' 部分に連結させ、ホモダイマーの抗体をヒンジ領域においてモノマーを形成するように還元し、抗体ヘテロダイマーとなるように再酸化する。また、軽鎖可変ドメイン (VL) に重鎖可変ドメイン (VH) を、これら 2 つのドメイン間での対形成できない位に短いリンカーを介して連結し、相補的な別の VL および VH ドメンと対を形成させ、それにより 2 つの抗原結合部位を形成させる

方法もある(Hollinger et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448 (1993))。また、一本鎖 Fv(sFV)を用いたダイマーについても報告されている(Gruger et al., J.Immunol. 152:5368 (1994))。さらに、二重特異性ではなく三重特異性の抗体についても報告されている(Tutt et al., J.Immunol. 147:60 (1991))。

5 本発明における「抗体」にはこれらの抗体も包含される。

本発明の抗体および抗体フラグメントは、任意の適当な方法、例えば、インビボ、培養細胞、インビトロ翻訳反応、および組換えDNA発現系により製造することができる。

モノクローナル抗体およびハイブリドーマを製造する手法は当該技術分野においてよく知られている (Campbell, "Monoclonal Antibody Technology: Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology", Elsevier Science Publishers, Amsterdam, The Netherlands, 1984; St. Groth et al., J. Immunol. Methods 35:1-21, 1980)。上述の癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質またはフラグメントを免疫原として用いて、抗体を生成することが知られている任意の動物（マウス、ウサギ等）に皮下または腹腔内注射することにより免疫することができる。免疫に際してアジュバントを用いてもよく、そのようなアジュバントは当該技術分野においてよく知られている。

ポリクローナル抗体は、免疫した動物から抗体を含有する抗血清を単離し、ELISAアッセイ、ウエスタンブロット分析、またはラジオイムノアッセイ等の当該技術分野においてよく知られる方法を用いて、所望の特異性を有する抗体の存在についてスクリーニングすることにより得ることができる。

25 モノクローナル抗体は、免疫した動物から脾臓細胞を切除し、ミエローマ細胞と融合させ、モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞を作製することにより得ることができる。ELISAアッセイ、ウエスタンブロット分析、またはラジオイムノアッセイ等の当該技術分野においてよく知られる方法を用いて、目的とするタンパク質またはそのフラグメントを認識する抗体を産生するハイブリドーマ細胞を選択する。所望の抗体を分泌するハイブリドーマをクローニングし、適切な条件下で培養し、分泌された抗体を回収し、当該技術分野においてよ

く知られる方法、例えばイオン交換カラム、アフィニティークロマトグラフィー等を用いて精製することができる。あるいは、ゼノマウス株を用いてヒト型モノクローナル抗体を製造してもよい (Green, J. Immunol. Methods 231:11-23, 1999; Wells, Eek, Chem Biol 2000 Aug; 7 (8): R185-6 を参照)。

モノクローナル抗体をコードする DNA は、慣用な方法(例えば、モノクローナル抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを用いて)により容易に単離、配列決定できる。ハイブリドーマ細胞はこのような DNA の好ましい出発材料である。一度単離したならば、DNA を発現ベクターに挿入し、E.coli 細胞、サル COS 細胞、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞または形質転換されなければ免疫グロブリンを産生しないミエローマ細胞等の宿主細胞へ組換え、組換え宿主細胞からモノクローナル抗体を産生させる。また別の態様として、McCafferty ら(Nature 348:552-554 (1990))により記載された技術を用いて製造された抗体ファージライブラリーより抗体、または抗体断片は単離することができる。

上述の抗体は、検出可能なように標識することができる。標識としては、放射性同位体、アフィニティー標識(例えばビオチン、アビジン等)、酵素標識(例えば西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ等)、蛍光標識(例えば FITC または ロードミン等)、常磁性原子等が挙げられる。そのような標識を行う方法は当該技術分野においてよく知られている。上述の抗体は、固体支持体上に固定化してもよい。そのような固体支持体の例には、プラスチック、アガロース、セファロース、ポリアクリルアミドおよびラテックスビーズ等が含まれる。抗体をそのような固体支持体に結合させる技術は当該技術分野においてよく知られている。

後述の実施例において記載されるように、本発明の癌関連遺伝子は、特定の癌組織において亢進された発現を示すため、本発明の抗体は、癌診断マーカーとして有用である。本発明の抗体を、ウエスタンブロット法、ELISA 法、組織染色法などの手法において用いて、組織または細胞における、癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質の発現を検出することができる。被験者の組織に由来する試料(例えば、生検サンプル、血液サンプル等)と本発明の組成物とを免疫複合体が形成されるような条件下で接触させ、該試料に抗体が結合するか否かを判

定することにより、該試料中の癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質の存在または量を判定することができ、このことにより癌の診断、癌の進行または治療のモニタリング、および予後の予測を行うことができる。本発明の診断用組成物は、試料中で上述の癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質の存在を検出するためのキットとして提供することができる。このようなキットは、上述の抗体に加えて、洗浄試薬および結合した抗体の存在を検出する試薬、例えば、標識第2抗体、標識された抗体と反応する発色団、酵素、または抗体結合試薬、ならびに使用の指針を含むことができる。

さらに、本発明の癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質に対する抗体は、特定の癌細胞に対する特異性を有するため、癌の治療剤として、あるいは、薬剤を癌組織に特異的にターゲティングさせるミサイル療法において用いることができる。好ましくは、本発明の組成物は、肺癌、胃癌、大腸癌および肝癌の診断および治療において用いられる。

本発明の治療剤は、当該技術分野においてよく知られる薬学的に許容する担体とともに、混合、溶解、顆粒化、錠剤化、乳化、カプセル封入、凍結乾燥等により、製剤化することができる。

経口投与用には、本発明の治療剤を、薬学的に許容する溶媒、賦形剤、結合剤、安定化剤、分散剤等とともに、錠剤、丸薬、糖衣剤、軟カプセル、硬カプセル、溶液、懸濁液、乳剤、ゲル、シロップ、スラリー等の剤形に製剤化することができる。

非経口投与用には、本発明の治療剤を、薬学的に許容する溶媒、賦形剤、結合剤、安定化剤、分散剤等とともに、注射用溶液、懸濁液、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、吸入剤、座剤等の剤形に製剤化することができる。注射用の処方においては、本発明の治療剤を水性溶液、好ましくはハanks溶液、リンゲル溶液、または生理的食塩緩衝液等の生理学的に適合性の緩衝液中に溶解することができる。さらに、組成物は、油性または水性のベヒクル中で、懸濁液、溶液、または乳濁液等の形状をとることができる。あるいは、治療剤を粉体の形態で製造し、使用前に滅菌水等を用いて水溶液または懸濁液を調製してもよい。吸入による投与用には、本発明の治療剤を粉末化し、ラクトースまたはデンプン等の適当な基剤とともに粉末混合物とすることができる。座剤処方では、本発明の治療剤をカカオバター等の慣用の坐剤基剤と混合することにより製造することができる。さらに、

本発明の治療剤は、ポリマーマトリクス等に封入して、持続放出用製剤として処方することができる。

投与量および投与回数は、剤形および投与経路、ならびに患者の症状、年齢、体重によって異なるが、一般に、本発明の治療剤は、1日あたり体重1kgあたり、約0.001mgから1000mgの範囲、好ましくは約0.01mgから10mgの範囲となるよう、1日に1回から数回投与することができる。

治療剤は通常非経口投与経路で、例えば注射剤（皮下注、静注、筋注、腹腔内注など）、経皮、経粘膜、経鼻、経肺などで投与されるが、特に限定されず、経口投与でもよい。

10

ポリヌクレオチド

さらに別の観点においては、本発明は、配列番号1-65のいずれかに記載されるヌクレオチド配列もしくはこれに相補的なヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、あるいはこれらのポリヌクレオチドに高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドを提供する。

さらに、本発明は、配列番号1-65のいずれかに記載されるヌクレオチド配列の少なくとも12個の連続するヌクレオチド配列もしくはこれに相補的なヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、あるいは、配列番号1-65のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドに高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができる少なくとも12ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供する。

これらのポリヌクレオチドは、癌の診断、タンパク質の製造、プライマー、遺伝子発現阻害の為のアンチセンス・siRNAなどに有用である。癌は、好ましくは、肺癌、胃癌、大腸癌および肝癌から選択される。

配列番号1-65に示される本発明の癌関連遺伝子は、後述の実施例において示されるように、特定のヒト癌組織においてその発現が亢進されている。したがって、本発明の組成物は、癌関連遺伝子の発現をサイレンシングするためのアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、siRNA等の薬剤として、および癌関連遺伝子を検出するためのプローブまたはプライマーとして用いることができる。又、本発明のタンパク質を製造する際に用いることも可能である。

本発明の組成物に含まれるポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドは、一

本鎖であっても二本鎖であってもよく、DNA、RNA、またはこれらの混合物、あるいはPNA等の誘導体であってもよい。これらのポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド間結合、塩基および／または糖において化学的に修飾されていてもよく、5'末端および／または3'末端に修飾基を有してい

5 てもよい。ヌクレオシド間結合の修飾の例としては、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホルアミドチオエート、ホスホルアミデート、ホスホルジアミデート、メチルホスホネート、アルキルホスホトリエステル、およびホルムアセタール等が挙げられる。塩基修飾の例としては、5-フルオロウラシル、5-ブロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、および5-(カルボキシヒドロキシエチル)ウラシル等が挙げられる。糖修飾の例としては、2'-O-アルキル、2'-O-アルキル-O-アルキルまたは2'-フルオロ修飾等が挙げられる。また、アラビノース、2-フルオロアラビノース、キシロースおよびヘキソース等の糖を用いてもよい。

15 本発明のポリヌクレオチドは、配列番号1-65のいずれかに記載されるヌクレオチド配列もしくはこれに相補的なヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、あるいはこれらのポリヌクレオチドに高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドである。高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドは、通常、高い同一性を有する。ここで、高い同一性とは、配列番号1-65のいずれかに記載されるヌクレオチド配列と70%以上の同一性を有し、好ましくは、80%以上の同一性、さらに好ましくは90%以上の同一性を有することを言う。

塩基配列の同一性は、Karlin and Altschul によるアルゴリズム BLAST(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993)によって決定することができる。このアルゴリズムに基づいて、BLASTN や BLASTX と呼ばれるプログラムが開発されている(Altschul et al. J. Mol. Biol.215:403-410, 1990)。BLAST に基づいて BLASTN によって塩基配列を解析する場合には、パラメーターはたとえば score = 100、wordlength = 12 とする。BLAST と Gapped BLAST プログラムを用いる場合には、各プログラムのデフォルトパラメーターを用いる。これらの解析方法の具体的な手法は公知である(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

さらに、本発明は、配列番号66-123に記載のアミノ酸配列をコードする

ポリヌクレオチドを含む。これらのポリヌクレオチドは本発明のタンパク質を製造する際に用いることができ、又、配列番号 1 - 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列またはその相補的な配列を有するポリヌクレオチドが癌細胞で高発現していることから、それらのポリヌクレオチドを検出して癌の診断を行う際

5 のプローブとして用いること等が可能である。

又、本発明の組成物は、これを導入した細胞内で所望のアンチセンス、リボザイム、s i RNA を生成させることができる核酸構築物として提供してもよい。

本発明のポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドをアンチセンス、リボザイム、siRNA などとして用いる場合、ポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドは少なくとも 12 ヌクレオチド以上の鎖長を有していることが好ましく、さらに好ましくは 12 - 50 ヌクレオチドであり、特に好ましくは 12 - 25 ヌクレオチドである。これらのポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドは、所望のアンチセンス、リボザイムまたは s i RNA の活性を有する限り、上述したヌクレオチド配列から、1 または数個の塩基が欠失、置換または付加された変異体

10 であつてもよい。このような変異体は、好ましくは、上述のヌクレオチド配列と、少なくとも 70 %、好ましくは 90 % またはそれ以上、より好ましくは 95 % またはそれ以上の同一性を有するヌクレオチド配列を有する。あるいは、このようなポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドは、配列番号 1 - 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドに高ストリンジェント

15 な条件下でハイブリダイズすることができる。

ハイブリダイゼーションとの用語は、DNA またはこれに対応する RNA が、溶液中でまたは固体支持体上で、別の DNA または RNA 分子と水素結合相互作用により結合することを意味する。このような相互作用の強さは、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーを変化させることにより評価することができる。所望の特異性および選択性によって、種々のストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件を用いることができ、ストリンジェンシーは、塩濃度または変性剤の濃度を変化させることにより調節することができる。そのようなストリンジェンシーの調節方法は当該技術分野においてよく知られており、例えば、

25 "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 第 2 版, Cold Spring Harbor Laboratory, Sambrook, Fritsch, & Maniatis, eds., 19

30

89)に記載されている。

ストリンジेंटなハイブリダイゼーション条件とは、50%ホルムアミドの存在下で、700mMのNaCl中42℃、またはこれと同等の条件をいう。ストリンジेंटなハイブリダイゼーション条件の一例は、50%ホルムアミド、
5 5XSSC、50mMNaH₂PO₄、pH6.8、0.5%SDS、0.1mg/mL超音波処理サケ精子DNA、および5Xデンハルト溶液中で42℃で一夜のハイブリダイゼーション；2XSSC、0.1%SDSで45℃での洗浄；および0.2XSSC、0.1%SDSで45℃での洗浄である。

本発明のポリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドは、当業者に公知の方法
10 で製造することが可能である。例えば、当該技術分野において知られるプロトコルを用いて、市販のDNA合成機（例えば394合成器、Applied Biosystems社製）で合成することができる。あるいは、本明細書に開示される配列情報に基づいて、適当なテンプレートとプライマーとを組み合わせ用いて、当該技術分野においてよく知られるPCR増幅技術により製造することが
15 できる。

さらに、本発明のポリペプチドを発現している細胞よりcDNAライブラリーを作製し、本発明のポリヌクレオチドの配列の一部をプローブにしてハイブリダイゼーションを行うことにより調製できる。cDNAライブラリーは、例えば、
文献（Sambrook, J. et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor
20 Laboratory Press (1989)）に記載の方法により調製してもよいし、市販のDNAライブラリーを用いてもよい。また、本発明のポリペプチドを発現している細胞よりRNAを調製し、逆転写酵素によりcDNAを合成した後、本発明のDNAの配列（例えば、配列番号：1）に基づいてオリゴDNAを合成し、これをプライマーとして用いてPCR反応を行い、本発明のポリペプチドをコードするcDNA
25 を増幅させることにより調製することも可能である。

また、得られたcDNAの塩基配列を決定することにより、それがコードする翻訳領域を決定でき、本発明のタンパク質のアミノ酸配列を得ることができる。また、得られたcDNAをプローブとしてゲノムDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、ゲノムDNAを単離することも可能である。

30 より具体的には、例えば、まず本発明のタンパク質を発現する細胞、組織（例えば、肺癌細胞、大腸癌細胞、肝癌細胞、胃癌細胞）などから、mRNAを単離

する。mRNA の単離は、公知の方法、例えば、グアニジン超遠心法(Chirgwin, J. M. et al., Biochemistry (1979) 18, 5294-5299)、AGPC 法 (Chomczynski, P. and Sacchi, N., Anal. Biochem. (1987) 162, 156-159) 等により全 RNA を調製し、mRNA Purification Kit (Pharmacia 社) 等を使用して全 RNA から mRNA
5 を精製する。また、QuickPrep mRNA Purification Kit (Pharmacia 社) を用いることにより mRNA を直接調製することもできる。

得られた mRNA から逆転写酵素を用いて cDNA を合成する。cDNA の合成は、AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit (生化学工業社) 等を用いて行うこともできる。また、5'-Ampli FINDER RACE Kit
10 (Clontech 製)およびポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction ; PCR) を用いた 5'-RACE 法(Frohman, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 8998-9002 ; Belyavsky, A. et al., Nucleic Acids Res. (1989) 17, 2919-2932) に従い、cDNA の合成および増幅を行うことができる。

得られた PCR 産物から目的とする DNA 断片を調製し、ベクターDNA と連結する。さらに、これより組換えベクターを作製し、大腸菌等に導入してコロニーを選択して所望の組換えベクターを調製する。目的とする DNA の塩基配列は、
15 公知の方法、例えば、ジデオキシヌクレオチドチェインターミネーション法により確認することができる。

また、本発明の DNA においては、発現に使用する宿主のコドン使用頻度を考慮して、より発現効率の高い塩基配列を設計することができる (Grantham, R. et al., Nucleic Acids Research (1981) 9, 43-74)。また、本発明の DNA は、市販のキットや公知の方法によって改変することができる。改変としては、例えば、制限酵素による消化、合成オリゴヌクレオチドや適当な DNA フラグメントの挿入、リンカーの付加、開始コドン (ATG) および／または終止コドン
20 (TAA、TGA、または TAG) の挿入等が挙げられる。

本発明のオリゴヌクレオチドは、試料中において癌関連遺伝子を検出するための核酸プローブとして用いることができる。本発明のプローブは、配列番号 1-65 に記載される塩基配列またはこれと相補的な塩基配列の少なくとも 12 塩基、20、30、50 または 100 塩基またはそれ以上の連続する塩基配列を有し、
30 癌関連遺伝子の特定の領域に特異的にハイブリダイズするよう選択される。組織、血液等の資料から DNA を抽出するか、または mRNA を抽出して cDNA を合

成し、これをハイブリダイゼーションが生じるような条件下でプローブと接触させ、試料に結合したプローブの存在または量を検出することにより、試料中における癌関連遺伝子またはその転写産物の存在または量または変異を検出することができる。

- 5 プローブは、固体支持体上に固定化してもよい。そのような固体支持体の例としては、限定されないが、プラスチック、アガロース、セファロース、ポリアクリルアミド、ラテックスビーズおよびニトロセルロース等が含まれる。プローブをそのような固体支持体に結合させる技術は当該技術分野においてよく知られている。プローブは、標準的な標識技術、例えば放射性標識、酵素標識（西洋ワサ
10 ビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ）、蛍光標識、ビオチン-アビジン標識、化学発光等を用いて標識することにより可視化することができる。すなわち、本発明の組成物は、試料中の癌関連遺伝子またはその転写産物の存在を検出するためのキットとして提供することができる。このようなキットは、上述の
15 プローブに加えて、洗浄試薬、結合したプローブの存在を検出することができる試薬、ならびに使用の指針を含むことができる。

- あるいは、本発明の診断用組成物は、配列番号 1 - 65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を増幅することができる 1 組のプライマーを含んでいてもよい。このようなプライマーを用いて、適当な cDNA ライブラリをテンプレート
20 として、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により目的とする配列を増幅した後、ハイブリダイゼーションまたは塩基配列決定などの手法により PCR 産物を分析し、試料中の癌関連遺伝子またはその転写産物の存在または量または変異を検出することができる。このような PCR 手法は当該技術分野においてよく知られており、例えば、"PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications", Academic Press,
25 Michael, et al., eds. 1990 に記載されている。

- プライマーとして用いるためには、本発明のオリゴヌクレオチドは、好ましくは、配列番号 1 - 65 のいずれかに示される塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列中の連続する少なくとも 12 塩基、好ましくは 12 - 50 塩基、より好ましくは 12 - 20 塩基の配列を有する。

- 30 本発明のポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドは、癌関連遺伝子によりコードされる mRNA に結合しその発現を阻害するアンチセンス分子、または m

RNAを切断するリボザイムまたはs i RNAとして用いて、癌関連遺伝子をサイレンシングすることができる。アンチセンス、リボザイムおよびs i RNA技術を用いて遺伝子発現を制御する方法は当該技術分野においてよく知られている。例えば、本発明の組成物を適当な担体とともに投与してもよく、あるいは、アンチセンス、リボザイムまたはs i RNAをコードするベクターを投与してインビボでこれらの発現を誘導してもよい。

"リボザイム"との用語は、mRNAを切断する触媒活性を有する核酸分子を表す。リボザイムは、一般に、エンドヌクレアーゼ、リガーゼまたはポリメラーゼ活性を示す。種々のタイプのトランス作用性リボザイム、例えばハンマーヘッドおよびヘアピンタイプのリボザイムが知られている。

"アンチセンス"とは、ゲノムDNAおよび／またはmRNAと特異的にハイブリダイズし、その転写および／または翻訳を阻害することによりそのタンパク質の発現を阻害する、核酸分子またはその誘導体を表す。結合は一般的な塩基対相補性によるものでもよく、または、例えば、DNAデュプレックスへの結合の場合には、二重ヘリックスの主溝における特異的相互作用によるものでもよい。アンチセンス核酸の標的部位としては、mRNAの5'末端、例えばAUG開始コドンまでおよびこれを含む5'非翻訳配列が好ましいが、mRNAの3'非翻訳配列またはコーディング領域の配列もmRNAの翻訳の阻害に有効であることが知られている。

s i RNAとは、RNA干渉 (RNA i) を行うことができる二本鎖核酸を意味する (例えば、Bass, 2001, Nature, 411, 428-429; Elbashir et al., 2001, Nature, 411, 494-498を参照)。s i RNAは、配列特異的にmRNAを分解し、このことにより遺伝子の発現を抑制することができる。s i RNAは、典型的には、標的とする配列に相補的な配列を含む20-25塩基対の長さの二本鎖RNAである。s i RNA分子は、化学的に修飾されたヌクレオチドおよび非ヌクレオチドを含んでいてもよい。

さらに、本発明のポリヌクレオチドは、本発明のタンパク質を製造する際に用いることも可能である。

さらに別の観点においては、本発明は、抗癌活性を有する化合物を同定する方法を提供する。この方法は、培養ヒト細胞を試験化合物と接触させ、そして前記細胞において配列番号 1-65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む遺伝子の発現量の変化を引き起こす化合物を抗癌活性を有する化合物として同定する工程を含む。

試験化合物としては、天然または合成の任意の化合物を用いることができ、コンビナトリアルライブラリを用いてもよい。細胞における癌関連遺伝子の発現量は、例えば、上述した定量的 PCR 法により簡便に測定することができるが、当該技術分野において知られる他のいずれの方法を用いてもよい。

10

検査方法

本発明は、本発明の遺伝子またはタンパク質の発現量を測定する工程を含む、癌の検査方法を提供する。以下に検査方法の具体的な態様を記載するが、本発明の検査方法は、それらの方法に限定されるものではない。

15 本発明の検査方法の 1 つの態様としては、まず、被検者から RNA 試料を調製する。次いで、該 RNA 試料に含まれる本発明のタンパク質をコードする RNA の量を測定する。次いで、測定された RNA の量を対照と比較する。別の態様としては、まず、被検者から cDNA 試料を調製する。次いで、該 cDNA 試料に含まれる本発明のタンパク質をコードする cDNA の量を測定する。次いで、測定
20 された cDNA の量を対照と比較する。

これらのような方法としては、当業者らに周知の方法、例えばノーザンブロッティング法、RT-PCR 法、DNA アレイ法等を挙げることができる。

DNA アレイ法においては、被検者から調製した RNA を鋳型として cDNA 試料を調製し、本発明のオリゴヌクレオチドが固定された基板と接触させ、該
25 cDNA 試料と該基板に固定されたヌクレオチドプローブとのハイブリダイズの強度を検出することにより、該 cDNA 試料に含まれる本発明の遺伝子の発現量を測定する。次いで、測定された本発明の遺伝子の発現量を対照と比較する。

被検者からの cDNA 試料の調製は、当業者に周知の方法で行うことができる。cDNA 試料の調製の好ましい態様においては、まず被検者の細胞あるいは組織
30 (例えば、肺、大腸、胃、肝臓、など) から全 RNA の抽出を行う。全 RNA の抽出は、当業者にとって周知の方法、例えば次のようにして行うことができる。

全 RNA 抽出には純度の高い全 RNA が調製できる方法であれば、既存の方法およびキット等を用いることが可能である。例えば Ambion 社 “RNA later” を用い前処理を行った後、ニッポンジーン社 “Isogen” を用いて全 RNA の抽出を行う。具体的方法にはそれらの添付プロトコールに従えばよい。

- 5 次いで、抽出した全 RNA を鋳型として、逆転写酵素を用いて cDNA の合成を行い、cDNA 試料を調製する。全 RNA からの cDNA の合成は、当業者に周知の方法で実施することができる。調製した cDNA 試料には、必要に応じて、検出のための標識を施す。標識物質としては、検出可能なものであれば特に制限はなく、例えば、蛍光物質、放射性元素等を挙げることができる。標識は、当業者によって一般的に行われる方法(L Luo et al., Gene expression profiles of laser-captured adjacent neuronal subtypes. Nat Med. 1999, 117-122)で実施することができる。

- 15 ヌクレオチドプローブと該 cDNA とのハイブリダイズの強度の検出は、cDNA 試料を標識した物質の種類に応じて当業者においては適宜行うことができる。例えば、cDNA が蛍光物質によって標識された場合、スキャナーによって蛍光シグナルを読み取ることによって検出することができる。

- 20 本発明の検査方法の別の態様としては、まず、被検者の細胞あるいは組織からタンパク質試料を調製する。次いで、該タンパク質試料に含まれる本発明のタンパク質の量を測定する。次いで、測定されたタンパク質の量を対照と比較する。このような方法としては、SDS ポリアクリルアミド電気泳動法、並びに本発明の抗体を用いた、ウェスタンブロッティング法、ドットブロッティング法、免疫沈降法、酵素結合免疫測定法(ELISA)、および免疫蛍光法を例示することができる。又、本発明の遺伝子の発現量の測定のかわりに、本発明のタンパク質の発現量を測定することによっても、癌の診断を行うことが可能である。

- 25 上記の方法において、対照と比較して、本発明の遺伝子またはタンパク質の発現量が有意に上昇していた場合、被検者は、癌を発症している、もしくは発症する可能性が高いと判定される。

- 30 本発明はまた、癌の検査方法に用いるための検査薬を提供する。このような検査薬としては、本発明のオリゴヌクレオチドを含む検査薬（オリゴヌクレオチドプローブが固定された基板を含む）、本発明の抗体を含む検査薬が挙げられる。上記抗体は、検査に用いることが可能な抗体であれば、特に制限はない。抗体は

必要に応じて標識される。

上記の検査薬においては、有効成分であるオリゴヌクレオチドや抗体以外に、例えば、滅菌水、生理食塩水、植物油、界面活性剤、脂質、溶解補助剤、緩衝剤、タンパク質安定剤（BSA やゼラチンなど）、保存剤等が必要に応じて混合されていてもよい。

C20orf102 の検出

別の観点においては、本発明は、C20orf102 タンパク質を検出することを特徴とする癌の診断方法を提供する。本発明の方法は、C20orf102 タンパク質を検出することを特徴とする。C20orf102 は N 末端に分泌シグナルを有する分泌タンパク質であり、そのアミノ酸配列およびこれをコードする遺伝子配列およびアミノ酸配列は、GenBank 番号 NM_080607（配列番号 2 および 66）に開示されている。本発明において、C20orf102 タンパク質とは、全長タンパク質およびその断片の両方を含むことを意味する。断片とは、C20orf102 タンパク質の任意の領域を含むポリペプチドであり、天然の C20orf102 タンパク質の機能を有していなくてもよい。C20orf102 タンパク質の分泌シグナルは配列番号 66 のアミノ酸配列において 1-24 番目（Psort 予測：<http://psort.nibb.ac.jp/>）が相当する。

本発明においては、癌細胞、特に肺癌、肝癌（例えば、中分化型肝癌）、膀胱癌において、非常に高頻度で C20orf102 がタンパク質レベルで発現亢進していることが見いだされた。また、C20orf102 に特異的なモノクローナル抗体を用いることにより、免疫組織診断が可能であることが示された。

本発明で検出する C20orf102 タンパク質はヒト C20orf102 タンパク質が好ましいが、それに限定されず、イヌ C20orf102、ネコ C20orf102、マウス C20orf102、ハムスター C20orf102 などいかなる C20orf102 でもよい。

本発明において検出される C20orf102 は分泌前の C20orf102 でもよいが、分泌後の C20orf102 が好ましい。C20orf102 は N 末端に分泌シグナルを有する分泌タンパク質であり、細胞内で産生された後に細胞外に分泌される。分泌後の C20orf102 とは、細胞外に存在する C20orf102 のことをいう。

本発明において検出とは、定量的または非定量的な検出を含み、例えば、非定量的な検出としては、単に C20orf102 タンパク質が存在するか否かの測定、

C20orf102 タンパク質が一定の量以上存在するか否かの測定、C20orf102 タンパク質の量を他の試料（例えば、コントロール試料など）と比較する測定などを挙げることができ、定量的な検出としては、C20orf102 タンパク質の濃度の測定、C20orf102 タンパク質の量の測定などを挙げるができる。

- 5 被検試料としては、C20orf102 タンパク質が含まれる可能性のある試料であれば特に制限されないが、哺乳類などの生物の体から採取された試料が好ましく、さらに好ましくはヒトから採取された試料である。被検試料の具体的な例としては、例えば、細胞、細胞破碎物、血液、間質液、血漿、血管外液、脳脊髄液、滑液、胸膜液、血清、リンパ液、唾液、尿などを挙げるができるが、好ましいのは血液、血清、または血漿である。又、生物の体から採取された細胞の培養液などの、被検試料から得られる試料も本発明の被検試料に含まれる。
- 10

診断される癌は、特に制限されず如何なる癌でもよいが、具体的には、肝癌、膵臓癌、肺癌、大腸癌、乳癌、腎癌、脳腫瘍、子宮癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、白血病、リンパ腫などを挙げるができる。好ましいものは肺癌、肝癌、膵癌

15 である。

肝癌は、低分化型肝癌、中分化型肝癌、高分化型肝癌などに分類され、本発明による検出は如何なる肝癌でもよいが、中分化形肝癌の検出が好ましい。

肺癌は、さらに肺腺癌、肺扁平上皮癌、肺小細胞癌、肺大細胞癌などに分類され、本発明による検出は如何なる肺癌でもよいが、肺腺癌の検出が好ましい。

- 20 本発明においては、被験試料中に C20orf102 タンパク質が検出された場合、陰性コントロールまたは健常者と比較して被験試料中に検出される C20orf102 タンパク質の量が多いと判断される場合に、被験者が癌であるまたは癌になる可能性が高いと判定される。

本発明の診断方法の好ましい態様としては、細胞から遊離し、血中に存在する

25 C20orf102 タンパク質を検出することを特徴とする診断方法を挙げることができる。特に好ましくは、血中に存在する C20orf102 タンパク質またはその断片を検出する。

被検試料に含まれる C20orf102 タンパク質の検出方法は特に限定されないが、抗 C20orf102 抗体を用いた免疫学的方法により検出することが好ましい。免疫学的方法としては、例えば、ラジオイムノアッセイ、エンザイムイムノアッセイ、

30 蛍光イムノアッセイ、発光イムノアッセイ、免疫沈降法、免疫比濁法、ウエスタ

ンプロット、免疫染色、免疫拡散法などを挙げることができるが、好ましくはエンザイムイムノアッセイであり、特に好ましいのは酵素結合免疫吸着定量法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA) (例えば、sandwich ELISA) である。ELISA などの上述した免疫学的方法は当業者に公知の方法により行うことが可能である。

抗 C20orf102 抗体を用いた一般的な検出方法としては、例えば、抗 C20orf102 抗体を支持体に固定し、ここに被検試料を加え、インキュベートを行い抗 C20orf102 抗体と C20orf102 タンパク質を結合させた後に洗浄して、抗 C20orf102 抗体を介して支持体に結合した C20orf102 タンパク質を検出することにより、被検試料中の C20orf102 タンパク質の検出を行う方法を挙げることができる。

本発明において抗 C20orf102 抗体を固定するために用いられる支持体としては、例えば、アガロース、セルロースなどの不溶性の多糖類、シリコン樹脂、ポリスチレン樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、ナイロン樹脂、ポリカーボネイト樹脂などの合成樹脂や、ガラスなどの不溶性の支持体を挙げることができる。これらの支持体は、ビーズやプレートなどの形状で用いることが可能である。ビーズの場合、これらが充填されたカラムなどを用いることができる。プレートの場合、マルチウェルプレート (96 穴マルチウェルプレート等) や、バイオセンサーチップなどを用いることができる。抗 C20orf102 抗体と支持体との結合は、化学結合や物理的な吸着などの通常用いられる方法により結合することができる。これらの支持体はすべて市販のものをを用いることができる。

抗 C20orf102 抗体と C20orf102 タンパク質との結合は、通常、緩衝液中で行われる。緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、Tris 緩衝液、クエン酸緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、炭酸塩緩衝液、などが使用される。また、インキュベーションの条件としては、すでによく用いられている条件、例えば、4℃～室温にて 1 時間～24 時間のインキュベーションが行われる。インキュベート後の洗浄は、C20orf102 タンパク質と抗 C20orf102 抗体の結合を妨げないものであれば何でもよく、例えば、Tween20 等の界面活性剤を含む緩衝液などが使用される。

本発明の C20orf102 タンパク質検出方法においては、C20orf102 タンパク質を検出したい被検試料の他に、コントロール試料を設置してもよい。コントロール試料としては、C20orf102 タンパク質を含まない陰性コントロール試料や

C20orf102 タンパク質を含む陽性コントロール試料などがある。この場合、C20orf102 タンパク質を含まない陰性コントロール試料で得られた結果、C20orf102 タンパク質を含む陽性コントロール試料で得られた結果と比較することにより、被検試料中の C20orf102 タンパク質を検出することが可能である。

- 5 また、濃度を段階的に変化させた一連のコントロール試料を調製し、各コントロール試料に対する検出結果を数値として得て、標準曲線を作成し、被検試料の数値から標準曲線に基づいて、被検試料に含まれる C20orf102 タンパク質を定量的に検出することも可能である。

- 10 抗 C20orf102 抗体を介して支持体に結合した C20orf102 タンパク質の検出の好ましい態様として、標識物質で標識された抗 C20orf102 抗体を用いる方法を挙げることができる。例えば、支持体に固定された抗 C20orf102 抗体に被検試料を接触させ、洗浄後に、C20orf102 タンパク質を特異的に認識する標識抗体を用いて検出する。

- 15 抗 C20orf102 抗体の標識は通常知られている方法により行うことが可能である。標識物質としては、蛍光色素、酵素、補酵素、化学発光物質、放射性物質などの当業者に公知の標識物質を用いることが可能であり、具体的な例としては、ラジオアイソトープ(^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{131}I など)、フルオレセイン、ローダミン、ダンシルクロリド、ウンベリフェロン、ルシフェラーゼ、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、 β -グルコシダーゼ、ホースラディッシュペーパーオキシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、サッカリドオキシダーゼ、マイクロペルオキシダーゼ、ビオチンなどを挙げることができる。
- 20 標識物質としてビオチンを用いる場合には、ビオチン標識抗体を添加後に、アルカリホスファターゼなどの酵素を結合させたアビジンをさらに添加することが好ましい。標識物質と抗 C20orf102 抗体との結合には、グルタルアルデヒド法、マレイミド法、ピリジルジスルフィド法、過ヨウ素酸法、などの公知の方法を用いることができる。
- 25

- 具体的には、抗 C20orf102 抗体を含む溶液をプレートなどの支持体に加え、抗 C20orf102 抗体を支持体に固定する。プレートを洗浄後、タンパク質の非特異的な結合を防ぐため、例えば BSA、ゼラチン、アルブミンなどでブロッキングする。再び洗浄し、被検試料をプレートに加える。インキュベーションの後、洗浄し、標識抗 C20orf102 抗体を加える。適度なインキュベーションの後、プレー
- 30

トを洗浄し、プレートに残った標識抗 C20orf102 抗体を検出する。検出は当業者に公知の方法により行うことができ、例えば、放射性物質による標識の場合には液体シンチレーションや RIA 法により検出することができる。酵素による標識の場合には基質を加え、基質の酵素的変化、例えば発色を吸光度計により検出することができる。基質の具体的な例としては、2,2-アジノビス (3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸) ジアンモニウム塩 (ABTS)、1,2-フェニレンジアミン (オルソ-フェニレンジアミン)、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン (TMB) などを挙げる事ができる。蛍光物質の場合には蛍光光度計により検出することができる。

- 10 本発明の C20orf102 タンパク質検出方法の特に好ましい態様として、ビオチンで標識された抗 C20orf102 抗体およびアビジンを用いる方法を挙げる事ができる。

具体的には、抗 C20orf102 抗体を含む溶液をプレートなどの支持体に加え、抗 C20orf102 抗体を固定する。プレートを洗浄後、タンパク質の非特異的な結合を防ぐため、例えば BSA などでブロッキングする。再び洗浄し、被検試料を
15 プレートに加える。インキュベーションの後、洗浄し、ビオチン標識抗 C20orf102 抗体を加える。適度なインキュベーションの後、プレートを洗浄し、アルカリホスファターゼ、ペルオキシダーゼなどの酵素と結合したアビジンを加える。インキュベーション後、プレートを洗浄し、アビジンに結合している酵素に対応した
20 基質を加え、基質の酵素的変化などを指標に C20orf102 タンパク質を検出する。

本発明の C20orf102 タンパク質検出方法の他の態様として、C20orf102 タンパク質を特異的に認識する一次抗体を一種類以上、および該一次抗体を特異的に認識する二次抗体を一種類以上用いる方法を挙げる事ができる。

例えば、支持体に固定された一種類以上の抗 C20orf102 抗体に被検試料を接
25 触させ、インキュベーションした後、洗浄し、洗浄後に結合している C20orf102 タンパク質を、一次抗 C20orf102 抗体および該一次抗体を特異的に認識する一種類以上の二次抗体により検出する。この場合、二次抗体は好ましくは標識物質により標識されている。

本発明の C20orf102 タンパク質の検出方法の他の態様としては、凝集反応を
30 利用した検出方法を挙げる事ができる。該方法においては、抗 C20orf102 抗体を感作した担体を用いて C20orf102 を検出することができる。抗体を感作す

る担体としては、不溶性で、非特異的な反応を起こさず、かつ安定である限り、いかなる担体を使用してもよい。例えば、ラテックス粒子、ペントナイト、コロジオン、カオリン、固定羊赤血球等を使用することができるが、ラテックス粒子を使用するのが好ましい。ラテックス粒子としては、例えば、ポリスチレンラテックス粒子、スチレン-ブタジエン共重合体ラテックス粒子、ポリビニルトルエンラテックス粒子等を使用することができるが、ポリスチレンラテックス粒子を使用するのが好ましい。感作した粒子を試料と混合し、一定時間攪拌する。試料中に抗 C20orf102 抗体が高濃度で含まれるほど粒子の凝集度が大きくなるので、凝集を肉眼でみることにより C20orf102 を検出することができる。また、凝集による濁度を分光光度計等により測定することによっても検出することが可能である。

本発明の C20orf102 タンパク質の検出方法の他の態様としては、例えば、表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーを用いた方法を挙げることができる。表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーはタンパク質-タンパク質間の相互作用を微量のタンパク質を用いてかつ標識することなく、表面プラズモン共鳴シグナルとしてリアルタイムに観察することが可能である。例えば、BIAcore（アマーシャムバイオサイエンス社製）等のバイオセンサーを用いることにより C20orf102 タンパク質と抗 C20orf102 抗体の結合を検出することが可能である。具体的には、抗 C20orf102 抗体を固定化したセンサーチップに、被検試料を接触させ、抗 C20orf102 抗体に結合する C20orf102 タンパク質を共鳴シグナルの変化として検出することができる。

本発明の検出方法は、種々の自動検査装置を用いて自動化することもでき、一度に大量の試料について検査を行うことも可能である。

本発明は、癌の診断のための被検試料中の C20orf102 タンパク質を検出するための診断薬またはキットの提供をも目的とするが、該診断薬またはキットは少なくとも抗 C20orf102 抗体を含む。該診断薬またはキットが ELISA 法等の EIA 法に基づく場合は、抗体を固相化する担体を含んでいてもよく、抗体があらかじめ担体に結合していてもよい。該診断薬またはキットがラテックス等の担体を用いた凝集法に基づく場合は抗体が吸着した担体を含んでいてもよい。また、該キットは、適宜、ブロッキング溶液、反応溶液、反応停止液、試料を処理するための試薬等を含んでいてもよい。

抗 C20orf102 抗体の作製

本発明で用いられる抗 C20orf102 抗体は C20orf102 タンパク質に特異的に結合すればよく、その由来、種類（モノクローナル、ポリクローナル）および形状を問わない。具体的には、マウス抗体、ラット抗体、ヒト抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体などの公知の抗体を用いることができる。抗体はポリクローナル抗体でもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。

又、支持体に固定される抗 C20orf102 抗体と標識物質で標識される抗 C20orf102 抗体は C20orf102 分子の同じエピトープを認識してもよいが異なるエピトープを認識することが好ましく、部位は特に制限されない。

本発明で使用される抗 C20orf102 抗体は、公知の手段を用いてポリクローナルまたはモノクローナル抗体として得ることができる。本発明で使用される抗 C20orf102 抗体として、特に哺乳動物由来のモノクローナル抗体が好ましい。哺乳動物由来のモノクローナル抗体は、ハイブリドーマに産生されるもの、および遺伝子工学的手法により抗体遺伝子を含む発現ベクターで形質転換した宿主に産生されるものを含む。

モノクローナル抗体産生ハイブリドーマは、基本的には公知技術を使用し、以下のようにして作製できる。すなわち、C20orf102 を感作抗原として使用して、これを通常の免疫方法にしたがって免疫し、得られる免疫細胞を通常の細胞融合法によって公知の親細胞と融合させ、通常のスクリーニング法により、モノクローナルな抗体産生細胞をスクリーニングすることによって作製できる。

具体的には、モノクローナル抗体を作製するには次のようにすればよい。

まず、抗体取得の感作抗原として使用される C20orf102 を、GenBank 受託番号：NM_080607 に開示された C20orf102 遺伝子／アミノ酸配列を発現することによって得る。すなわち、C20orf102 をコードする遺伝子配列を公知の発現ベクター系に挿入して適当な宿主細胞を形質転換させた後、その宿主細胞中または培養上清中から目的のヒト C20orf102 タンパク質を公知の方法で精製する。また、天然の C20orf102 を精製して用いることもできる。

次に、この精製 C20orf102 タンパク質を感作抗原として用いる。あるいは、C20orf102 の部分ペプチドを感作抗原として使用することもできる。この際、部分ペプチドはヒト C20orf102 のアミノ酸配列より化学合成により得ることも

できるし、C20orf102 遺伝子の一部を発現ベクターに組込んで得ることもでき、さらに天然の C20orf102 をタンパク質分解酵素により分解することによっても得ることができる。部分ペプチドとして用いる C20orf102 の部分および大きさは限られない。

- 5 感作抗原で免疫される哺乳動物としては、特に限定されるものではないが、細胞融合に使用する親細胞との適合性を考慮して選択するのが好ましく、一般的にはげっ歯類の動物、例えば、マウス、ラット、ハムスター、あるいはウサギ、サル等が使用される。

- 感作抗原を動物に免疫するには、公知の方法にしたがって行われる。例えば、
10 一般的方法として、感作抗原を哺乳動物の腹腔内または皮下に注射することにより行われる。具体的には、感作抗原を PBS (Phosphate-Buffered Saline) や生理食塩水等で適当量に希釈、懸濁したものに所望により通常のアジュバント、例えばフロイント完全アジュバントを適量混合し、乳化後、哺乳動物に 4~21 日毎に数回投与する。また、感作抗原免疫時に適当な担体を使用することもできる。
15 特に分子量の小さい部分ペプチドを感作抗原として用いる場合には、アルブミン、キーホールリンペッドヘモシアニン等の担体タンパク質と結合させて免疫することが望ましい。

- このように哺乳動物を免疫し、血清中に所望の抗体レベルが上昇するのを確認した後に、哺乳動物から免疫細胞を採取し、細胞融合に付されるが、好ましい免疫細胞としては、特に脾細胞が挙げられる。
20

- 前記免疫細胞と融合される他方の親細胞として、哺乳動物のミエローマ細胞を用いる。このミエローマ細胞は、公知の種々の細胞株、例えば、P3 (P3x63Ag8.653) (J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550)、P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7)、NS-1
25 (Kohler, G. and Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519)、MPC-11 (Margulies, D.H. et al., Cell (1976) 8, 405-415)、SP2/0 (Shulman, M. et al., Nature (1978) 276, 269-270)、FO (de St. Groth, S. F. et al., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21)、S194 (Trowbridge, I. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323)、R210 (Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-
30 133) 等が好適に使用される。

前記免疫細胞とミエローマ細胞との細胞融合は、基本的には公知の方法、たと

例えば、ケーラーとミルステインらの方法 (Kohler, G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46) 等に準じて行うことができる。

より具体的には、前記細胞融合は、例えば細胞融合促進剤の存在下に通常の栄養培養液中で実施される。融合促進剤としては、例えばポリエチレングリコール (PEG)、センダイウイルス (HVJ) 等が使用され、更に所望により融合効率を高めるためにジメチルスルホキシド等の補助剤を添加使用することもできる。

5 免疫細胞とミエローマ細胞との使用割合は任意に設定することができる。例えば、ミエローマ細胞に対して免疫細胞を 1~10 倍とするのが好ましい。前記細胞融合に用いる培養液としては、例えば、前記ミエローマ細胞株の増殖に好適な RPMI1640 培養液、MEM 培養液、その他、この種の細胞培養に用いられる通常の培養液が使用可能であり、さらに、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を併用することもできる。

細胞融合は、前記免疫細胞とミエローマ細胞との所定量を前記培養液中でよく混合し、予め 37℃程度に加温した PEG 溶液 (例えば平均分子量 1000~6000 程度) を通常 30~60% (w/v) の濃度で添加し、混合することによって目的とする融合細胞 (ハイブリドーマ) を形成する。続いて、適当な培養液を逐次添加し、遠心して上清を除去する操作を繰り返すことによりハイブリドーマの生育に好ましくない細胞融合剤等を除去する。

このようにして得られたハイブリドーマは、通常を選択培養液、例えば HAT 培養液 (ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含む培養液) で培養することにより選択される。上記 HAT 培養液での培養は、目的とするハイブリドーマ以外の細胞 (非融合細胞) が死滅するのに十分な時間 (通常、数日~数週間) 継続する。ついで、通常の限界希釈法を実施し、目的とする抗体を産生するハイブリドーマのスクリーニングおよび単一クローニングを行う。

25 目的とする抗体のスクリーニングおよび単一クローニングは、公知の抗原抗体反応に基づくスクリーニング方法で行えばよい。例えば、ポリスチレン等でできたビーズや市販の 96 ウェルのマイクロタイタープレート等の担体に抗原を結合させ、ハイブリドーマの培養上清と反応させ、担体を洗浄した後に酵素標識第 2 次抗体等を反応させることにより、培養上清中に感作抗原と反応する目的とする抗体が含まれるかどうか決定できる。目的とする抗体を産生するハイブリドーマを限界希釈法等によりクローニングすることができる。この際、抗原としては免

疫に用いたものを用いればよい。

また、ヒト以外の動物に抗原を免疫して上記ハイブリドーマを得る他に、ヒトリンパ球を *in vitro* で C20orf102 に感作し、感作リンパ球をヒト由来の永久分裂能を有するミエローマ細胞と融合させ、C20orf102 への結合活性を有する所望のヒト抗体を得ることもできる（特公平 1-59878 号公報参照）。さらに、ヒト抗体遺伝子の全てのレパートリーを有するトランスジェニック動物に抗原となる C20orf102 を投与して抗 C20orf102 抗体産生細胞を取得し、これを不死化させた細胞から C20orf102 に対するヒト抗体を取得してもよい（国際特許出願公開番号 WO 94/25585 号公報、WO 93/12227 号公報、WO 92/03918 号公報、WO 94/02602 号公報参照）。

このようにして作製されるモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、通常の培養液中で継代培養することが可能であり、また、液体窒素中で長期保存することが可能である。

当該ハイブリドーマからモノクローナル抗体を取得するには、当該ハイブリドーマを通常の方法に従い培養し、その培養上清として得る方法、あるいはハイブリドーマをこれと適合性がある哺乳動物に投与して増殖させ、その腹水として得る方法などが採用される。前者の方法は、高純度の抗体を得るのに適しており、一方、後者の方法は、抗体の大量生産に適している。

本発明では、モノクローナル抗体として、抗体遺伝子をハイブリドーマからクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入し、遺伝子組換え技術を用いて産生させた組換え型のものを用いることができる（例えば、Vandamme, A. M. et al., *Eur. J. Biochem.* (1990) 192, 767-775, 1990 参照）。具体的には、抗 C20orf102 抗体を産生するハイブリドーマから、抗 C20orf102 抗体の可変（V）領域をコードする mRNA を単離する。mRNA の単離は、公知の方法、例えば、グアニジン超遠心法（Chirgwin, J. M. et al., *Biochemistry* (1979) 18, 5294-5299）、AGPC 法（Chomczynski, P. et al., *Anal. Biochem.* (1987) 162, 156-159）等により行って全 RNA を調製し、mRNA Purification Kit（Pharmacia 製）等を使用して目的の mRNA を調製する。また、QuickPrep mRNA Purification Kit（Pharmacia 製）を用いることにより mRNA を直接調製することもできる。

得られた mRNA から逆転写酵素を用いて抗体 V 領域の cDNA を合成する。

cDNA の合成は、AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit (生化学工業社製) 等を用いて行う。また、cDNA の合成および増幅を行うには、5'-Ampli FINDER RACE Kit (Clontech 製) および PCR を用いた 5'-RACE 法 (Frohman, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988) 85,

- 5 8998-9002, Belyavsky, A. et al., Nucleic Acids Res. (1989) 17, 2919-2932) 等を使用することができる。

- 得られた PCR 産物から目的とする DNA 断片を精製し、ベクター DNA と連結する。さらに、これより組換えベクターを作製し、大腸菌等に導入してコロニーを選択して所望の組換えベクターを調製する。そして、目的とする DNA の塩基配列を公知の方法、例えば、ジデオキシヌクレオチドチェインターミネーション法等により確認する。
- 10

目的とする抗 C20orf102 抗体の V 領域をコードする DNA を得たのち、これを、所望の抗体定常領域 (C 領域) をコードする DNA を含有する発現ベクターへ組み込む。

- 15 本発明で使用される抗 C20orf102 抗体を製造するには、抗体遺伝子を発現制御領域、例えば、エンハンサー、プロモーターの制御のもとで発現するよう発現ベクターに組み込む。次に、この発現ベクターにより、宿主細胞を形質転換し、抗体を発現させる。

- 抗体遺伝子の発現は、抗体重鎖 (H 鎖) または軽鎖 (L 鎖) をコードする DNA を別々に発現ベクターに組み込んで宿主細胞を同時形質転換させてもよいし、あるいは H 鎖および L 鎖をコードする DNA を単一の発現ベクターに組み込んで宿主細胞を形質転換させてもよい (WO 94/11523 号公報参照)。
- 20

- また、組換え型抗体の産生には上記宿主細胞だけではなく、トランスジェニック動物を使用することができる。例えば、抗体遺伝子を、乳汁中に固有に産生されるタンパク質 (ヤギ β カゼインなど) をコードする遺伝子の途中に挿入して融合遺伝子として調製する。抗体遺伝子が挿入された融合遺伝子を含む DNA 断片をヤギの胚へ注入し、この胚を雌のヤギへ導入する。胚を受容したヤギから生まれるトランスジェニックヤギまたはその子孫が産生する乳汁から所望の抗体を得る。また、トランスジェニックヤギから産生される所望の抗体を含む乳汁量を増加させるために、適宜ホルモンをトランスジェニックヤギに使用してもよい
- 25
- 30

(Ebert, K.M. et al., Bio/Technology (1994) 12, 699-702)。

本発明では、上記抗体のほかに、人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ抗体、ヒト化（Humanized）抗体を使用できる。これらの改変抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

キメラ抗体は、前記のようにして得た抗体 V 領域をコードする DNA をヒト
5 抗体 C 領域をコードする DNA と連結し、これを発現ベクターに組み込んで宿主に導入し産生させることにより得られる。この既知の方法を用いて、本発明に有用なキメラ抗体を得ることができる。

ヒト化抗体は、再構成（reshaped）ヒト抗体とも称され、これは、ヒト以外の哺乳動物、例えばマウス抗体の相補性決定領域（CDR; complementarity
10 determining region）をヒト抗体の相補性決定領域へ移植したものであり、その一般的な遺伝子組換え手法も知られている（欧州特許出願公開番号 EP 125023 号公報、WO 96/02576 号公報参照）。

具体的には、マウス抗体の CDR とヒト抗体のフレームワーク領域
（framework region ; FR）とを連結するように設計した DNA 配列を、CDR お
15 よび FR 両方の末端領域にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドをプライマーとして用いて PCR 法により合成する（WO98/13388 号公報に記載の方法を参照）。

CDR を介して連結されるヒト抗体のフレームワーク領域は、相補性決定領域が良好な抗原結合部位を形成するものが選択される。必要に応じ、再構成ヒト抗
20 体の相補性決定領域が適切な抗原結合部位を形成するように、抗体の可変領域におけるフレームワーク領域のアミノ酸を置換してもよい（Sato, K. et al., Cancer Res. (1993) 53, 851-856）。

キメラ抗体およびヒト化抗体の C 領域には、ヒト抗体のものが使用され、例えば H 鎖では、C γ 1、C γ 2、C γ 3、C γ 4 を、L 鎖では C κ 、C λ を使用す
25 ることができる。また、抗体またはその産生の安定性を改善するために、ヒト抗体 C 領域を修飾してもよい。

キメラ抗体は、ヒト以外の哺乳動物由来抗体の可変領域とヒト抗体由来の定常領域とからなる。一方、ヒト化抗体は、ヒト以外の哺乳動物由来抗体の相補性決定領域と、ヒト抗体由来のフレームワーク領域および C 領域とからなる。ヒト化
30 抗体はヒト体内における抗原性が低下されているため、本発明の治療剤の有効成分として有用である。

本発明で使用する抗体は、抗体の全体分子に限られず、C20orf102 に結合する限り、抗体の断片またはその修飾物であってもよく、二価抗体も一価抗体も含まれる。例えば、抗体の断片としては、Fab、F(ab')₂、Fv、1個のFabと完全なFcを有するFab/c、またはH鎖若しくはL鎖のFvを適当なリンカーで

5 連結させたシングルチェーンFv(scFv)が挙げられる。具体的には、抗体を酵素、例えばパパイン、ペプシンで処理し抗体断片を生成させるか、または、これら抗体断片をコードする遺伝子を構築し、これを発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させる(例えば、Co, M.S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976、Better, M. & Horwitz, A. H. Methods in Enzymology (1989) 178,

10 476-496, Academic Press, Inc., Plueckthun, A. & Skerra, A. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496, Academic Press, Inc., Lamoyi, E., Methods in Enzymology (1989) 121, 652-663、Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology (1989) 121, 663-669、Bird, R. E. et al., TIBTECH (1991) 9, 132-137 参照)。

- 15 scFv は、抗体のH鎖V領域とL鎖V領域とを連結することにより得られる。このscFvにおいて、H鎖V領域とL鎖V領域は、リンカー、好ましくはペプチドリンカーを介して連結される(Huston, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 5879-5883)。scFvにおけるH鎖V領域およびL鎖V領域は、本明細書に抗体として記載されたもののいずれの由来であってもよい。V領域を連結するペプチドリンカーとしては、例えばアミノ酸12~19残基からなる
- 20 任意の一本鎖ペプチドが用いられる。

scFvをコードするDNAは、前記抗体のH鎖またはH鎖V領域をコードするDNA、およびL鎖またはL鎖V領域をコードするDNAのうち、それらの配列のうちの全部または所望のアミノ酸配列をコードするDNA部分を鋳型とし、

25 その両端を規定するプライマー対を用いてPCR法により増幅し、次いで、さらにペプチドリンカー部分をコードするDNA、およびその両端が各々H鎖、L鎖と連結されるように規定するプライマー対を組み合わせることで増幅することにより得られる。

また、一旦scFvをコードするDNAが作製されると、それらを含む発現ベクター、および該発現ベクターにより形質転換された宿主を常法に従って得ることができ、また、その宿主を用いることにより、常法に従ってscFvを得るこ

30

とができる。

これら抗体の断片は、前記と同様にしてその遺伝子を取得し発現させ、宿主により産生させることができる。本発明における「抗体」にはこれらの抗体の断片も包含される。

- 5 抗体の修飾物として、標識物質等の各種分子と結合した抗 C20orf102 抗体を使用することもできる。本発明における「抗体」にはこれらの抗体修飾物も包含される。このような抗体修飾物は、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。なお、抗体の修飾方法はこの分野においてすでに確立されている。
- 10 さらに、本発明で使用される抗体は、二重特異性抗体 (bispecific antibody) であってもよい。二重特異性抗体は C20orf102 分子上の異なるエピトープを認識する抗原結合部位を有する二重特異性抗体であってもよいし、一方の抗原結合部位が C20orf102 を認識し、他方の抗原結合部位が標識物質等を認識してもよい。二重特異性抗体は2種類の抗体の HL 対を結合させて作製することもでき
- 15 るし、異なるモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを融合させて二重特異性抗体産生融合細胞を作製し、得ることもできる。さらに、遺伝子工学的手法により二重特異性抗体を作製することも可能である。

- 前記のように構築した抗体遺伝子は、公知の方法により発現させ、取得することができる。哺乳類細胞の場合、常用される有用なプロモーター、発現させる抗体
- 20 遺伝子、その 3'側下流にポリ A シグナルを機能的に結合させて発現させることができる。例えばプロモーター／エンハンサーとしては、ヒトサイトメガロウイルス前期プロモーター／エンハンサー (human cytomegalovirus immediate early promoter/enhancer) を挙げることができる。

- また、その他に本発明で使用される抗体発現に使用できるプロモーター／エン
- 25 ハンサーとして、レトロウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、シミアンウイルス 40 (SV40) 等のウイルスプロモーター／エンハンサー、あるいはヒトエロンゲーションファクター1 α (HEF1 α) などの哺乳類細胞由来のプロモーター／エンハンサー等が挙げられる。

- SV40 プロモーター／エンハンサーを使用する場合は Mulligan らの方法
- 30 (Nature (1979) 277, 108) により、また、HEF1 α プロモーター／エンハンサーを使用する場合は Mizushima らの方法 (Nucleic Acids Res. (1990) 18,

5322) により、容易に遺伝子発現を行うことができる。

大腸菌の場合、常用される有用なプロモーター、抗体分泌のためのシグナル配列および発現させる抗体遺伝子を機能的に結合させて当該遺伝子を発現させることができる。プロモーターとしては、例えば lacZ プロモーター、 araB プロモーターを挙げることができる。 lacZ プロモーターを使用する場合は Ward らの方法 (Nature (1098) 341, 544-546; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427) により、あるいは araB プロモーターを使用する場合は Better らの方法 (Science (1988) 240, 1041-1043) により発現することができる。

抗体分泌のためのシグナル配列としては、大腸菌のペリプラズムに産生させる場合、 pelB シグナル配列 (Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) を使用すればよい。そして、ペリプラズムに産生された抗体を分離した後、抗体の構造を適切に組み直して (refold) 使用する。

複製起源としては、SV40、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ウシパピローマウイルス (BPV) 等の由来のものを用いることができ、さらに、宿主細胞系で遺伝子コピー数増幅のため、発現ベクターは、選択マーカーとしてアミノグリコシドトランスフェラーゼ (APH) 遺伝子、チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子、大腸菌キサンチンゲアニンホスホシルトランスフェラーゼ (Ecogpt) 遺伝子、ジヒドロ葉酸還元酵素 (dhfr) 遺伝子等を含むことができる。

本発明で使用される抗体の製造のために、任意の発現系、例えば真核細胞または原核細胞系を使用することができる。真核細胞としては、例えば樹立された哺乳類細胞系、昆虫細胞系、真糸状菌細胞および酵母細胞などの動物細胞等が挙げられ、原核細胞としては、例えば大腸菌細胞等の細菌細胞が挙げられる。

好ましくは、本発明で使用される抗体は、哺乳類細胞、例えば CHO、COS、ミエローマ、BHK、Vero、HeLa 細胞中で発現される。

次に、形質転換された宿主細胞を in vitro または in vivo で培養して目的とする抗体を産生させる。宿主細胞の培養は公知の方法に従い行う。例えば、培養液として、DMEM、MEM、RPMI1640、IMDM を使用することができ、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を併用することもできる。

前記のように発現、産生された抗体は、細胞、宿主動物から分離し均一にまで精製することができる。本発明で使用される抗体の分離、精製はアフィニティークラムを用いて行うことができる。例えば、プロテイン A カラムを用いたカラ

- ムとして、Hyper D、POROS、Sephacrose F.F. (Pharmacia 製) 等が挙げられる。その他、通常のタンパク質で使用されている分離、精製方法を使用すればよく、何ら限定されるものではない。例えば、上記アフィニティーカラム以外のクロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、透析等を適宜選択、組み
- 5 組み合わせることにより、抗体を分離、精製することができる (Antibodies A Laboratory Manual. Ed Harlow, David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988)。

本発明の癌関連遺伝子

- 10 本発明において同定された癌関連遺伝子の名称、発現が亢進している癌組織、ならびにこれらの遺伝子の配列およびコードされるタンパク質の配列を示す配列番号の一覧を表 1 に示す。

表1

番号	遺伝子名	GenBank	Ref.ID	発現が亢進している癌種	遺伝子 配列番号	アミノ酸 配列番号
TEG1	C20orf102	AA206763	NM 080607	肺癌、中分化型肝癌、肺癌	2	66
TEG2	ASCL2	AI393930		胃癌、大腸癌、肺癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	3	67
TEG3	EST	BE645480		胃癌、中分化型肝癌、大腸癌、肺癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	4	
TEG4	EST	AA447317		胃癌、大腸癌、大腸癌転移組織(肝臓)	5	
TEG5	EST	AI217375		胃癌、肺癌	6	
TEG6	OK/SW-CL_30	AI217375		肺癌、胃癌、大腸癌、中分化型肝癌、	7	68
TEG7	DKFZp686L1533	BG492359		肺癌、胃癌、大腸癌、中・低分化型肝癌、大腸癌転移組織(肝臓)	8	
TEG8	EST	BF825703		胃癌、低分化型肝癌、肺癌	10	69
TEG9	LOC93082	AL389981.1		胃癌、低分化型肝癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	11	70
TEG10	EST	BG285837		胃癌、中・低分化型肝癌、肺癌	12	
TEG11	FLJ11041	AI343467		胃癌、大腸癌、中分化型肝癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	13	71
TEG12	EST	BF057073		肺癌	15	72
TEG13	EST	H66658		肺癌	16	
TEG14	ASPM	NM 018123.1		胃癌、大腸癌、肝癌、肺癌	17	73
TEG15	Sp5	AI380207		胃癌、大腸癌、肝癌、肺癌	18	74
TEG16	IMAGE:297403	AF339813.1		肺癌、肺癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	19	
TEG17	DKFZp434K2435	AL136855.1	NM 032256	胃癌、大腸癌、肺癌、肺癌	20	75
TEG18	CBRC7TM 249	AI694413		胃癌、大腸癌、中・低分化型肝癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	22	76
TEG19	MASS1/VLGR1	AF055084.1	NM 032119	肺癌、肺癌	1	77
TEG20	C20orf54	AA903862	NM 033409	胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	9	78
TEG21	RHBG	NM 020407.1	NM 020407	肺癌	14	79
TEG22	COPG2	AB047847.1	NM 012133	大腸癌、肺癌	21	80
TEG23	EST			低分化型肝癌、肺癌	64.65	81.82
TEG24	EST	BE670584		胃癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	23	83
TEG25	GPR49	AL524520	NM 003667	胃癌、大腸癌、中分化型肝癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	24	84
TEG26	MUC17	AK026404.1		胃癌、肺癌	25	85
TEG27	EphB2	AF025304.1	NM 004442	胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	26	86
TEG28	FLJ11856/GPCR4	AK021918.1	NM 024531	胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)、肺癌	27	87
TEG29	HS6ST2	AI767756		肺癌、大腸癌、低分化型肝癌、肺癌	28	88
TEG30	PCDHB2	NM 018936.1	NM 018936	肺癌、肺癌	29	89
TEG31	WFDC3	AL050348		肺癌、肺癌	30	90
TEG32	C20orf42	NM 017671.1	NM 017671	肺癌、胃癌、大腸癌、大腸癌転移組織(肝臓)	31	91

表1

番号	遺伝子名	GenBank	Ref.ID	発現が亢進している癌種	遺伝子 配列番号	アミノ酸 配列番号
TEG33	PIGR	NM_002644.1	NM_002644	肺癌、大腸癌	32	92
TEG34	NFE2L3	NM_004289.3	NM_004289	胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)、肺癌	33	93
TEG35	TRAG3	NM_004909.1	NM_004909	胃癌、肺癌、肺癌	34	94
TEG36	TRIM31	NM_007028		胃癌、肺癌、肺癌	35	95
TEG37	KIAA1359	AB037780		胃癌、肺癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	36	96
TEG38	ubiquitinD	NM_006398		胃癌、大腸癌、肺癌、中・低分化型肺癌、肺癌、肺癌	37	97
TEG39	Hephaestin	NM_014799.1	NM_014799	胃癌、大腸癌転移組織(肝臓)、肺癌	38	98
TEG40	KIAA0152	BC000371.1	NM_014730	胃癌、大腸癌、グリア芽腫、肺癌	39	99
TEG41	KIAA0703	NM_014861.1	NM_014861	胃癌、肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)	40	100
TEG42	MEST/PEG1	NM_002402.1	NM_002402	胃癌、大腸癌、肺癌	41	101
TEG43	KIAA1199	AB033025.1		胃癌、肺癌、大腸癌、肺癌	42	102
TEG44	ELOVL2	BF508639	NM_017770	肺癌、グリア芽細胞腫、肺癌	43	103
TEG45	ROBO1	BF059159	NM_133631	肺癌、グリア芽細胞腫、肺癌	44	104
TEG46	FLJ10504/misato	BC002535.1	NM_018116	肺癌、肺癌、肺癌	45	105
TEG47	cystatin SN	NM_001898.1	NM_001898	大腸癌、肺癌	46	106
TEG48	LOC116238	BE328850	NM_138463	胃癌、大腸癌、肺癌、低分化型肺癌、肺癌	47	107
TEG49	MRPL50	BG028213	NM_019051	胃癌、大腸癌、中・低分化型肺癌、グリア芽腫、肺癌、肺癌	48	108
TEG50	TOP1MT	AW592604	NM_052963	大腸癌、低分化型肺癌、大腸癌転移組織(肝臓)、肺癌	49	109
TEG51	FKSG14	BC005400.1	NM_022145	胃癌、大腸癌、肺癌、肺癌	50	110
TEG52	CDH3	NM_001793.1	NM_001793	肺癌、胃癌、大腸癌、肺癌	51	111
TEG53	NRP2	N90777	NM_003872	肺癌、グリア芽腫、大腸癌転移組織(肝臓)、肺癌	52	112
TEG54	CLDN3	BE791251	NM_001306	胃癌、肺癌、大腸癌、大腸癌転移組織(肝臓)	53	113
TEG55	CLDN4	NM_001305.1	NM_001305	胃癌、肺癌、大腸癌、大腸癌転移組織(肝臓)、肺癌	54	114
TEG56	SFRP4	AW089415	NM_003014	肺癌、胃癌、グリア芽腫、肺癌	55	115
TEG57	ASPSOR1	NM_024083.1	NM_024083	肺癌、肺癌	56	116
TEG58	GAGEC1	NM_007003.1	NM_007003	肺癌	57	117
TEG59	RHAMM	NM_012485.1	NM_012484	胃癌、大腸癌、肝臓、肺癌	58	118
TEG60	PEG10	BE858180	NM_015068	肺癌、肺癌、肝臓	59	119
TEG61	PAEP	NM_002571.1	NM_002571	肺癌、肺癌	60	120
TEG62	MGC10981	BC004397.1	NM_032654	肺癌、肺癌	61	121
TEG63	DUSP9	NM_001395.1	NM_001395	肺癌	62	122
TEG64	EST1B	AB029012.1		肺癌、肺癌、肺癌	63	123

TEG 1 (配列番号 2 ; 配列番号 6 6) は、C20orf102 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AA206763 (参照配列 NM_080607) である。この遺伝子は、肺癌、中分化型肝癌、脾癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

- 5 TEG 2 (配列番号 3 ; 配列番号 6 7) は、EST(ASCL2)をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AI393930 である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、脾癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

- 10 TEG 3 (配列番号 4) は、EST(EPST1 isoform)をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BE645480 である。この遺伝子は、胃癌、中分化型肝癌、大腸癌、肺癌、脾癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

- 15 TEG 4 (配列番号 5) は、EST をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AA447317 である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

- 20 TEG 5 (配列番号 6) は、EST をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AI217375 である。この遺伝子は、胃癌、脾癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 6 (配列番号 7 ; 配列番号 6 8) は、OK/SW-CL30 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AI217375 である。この遺伝子は、肺癌、胃癌、大腸癌、中分化型肝癌、で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

- 25 TEG 7 (配列番号 8) は、DKFZp686L1533 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BG492359 である。この遺伝子は、肺癌、胃癌、大腸癌、中・低分化型肝癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

- 30 TEG 8 (配列番号 10 ; 配列番号 6 9) は、EST(Gene#30) をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は BF825703 である。この遺伝子は、胃癌、低分化型

肝癌、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 9 (配列番号 11 ; 配列番号 70) は、BC012317 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AL389981.1 である。この遺伝子は、胃癌、低分化型肝癌、脾癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見
5 見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 10 (配列番号 12) は、EST242881 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BG285837 である。この遺伝子は、胃癌、中・低分化型肝癌、肺癌で発現が亢進していることが見
10 見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 11 (配列番号 13 ; 配列番号 71) は、FLJ11041 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AI343467 である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、中分化型肝癌、肺癌、脾癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見
15 見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 12 (配列番号 15 ; 配列番号 72) は、EST をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BF057073 である。後述の実施例に記載されるように、本発明においてこの遺伝子の全長配列が明らかになった。この遺伝子は、肝癌で発現が亢進していることが見
20 見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 13 (配列番号 16) は、EST をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は H66658 である。この遺伝子は、肝癌で発現が亢進していることが見
25 見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 14 (配列番号 17 ; 配列番号 73) は、ASPM をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_018123.1 である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肝癌、肺癌で発現が亢進していることが見
30 見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG 15 (配列番号 18 ; 配列番号 74) は、Sp5 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AI380207 である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肝癌、肺癌で発現が亢進していることが見
35 見いだされた。この遺伝子の発現が

癌と関連していることは知られていない。

TEG16（配列番号19）は、IMAGE:297403をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はAF339813.1である。この遺伝子は、肝癌、肺癌、膀胱癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この

5 遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

TEG17（配列番号20；配列番号75）は、DKFZp434k2435をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAL136855.1（参照配列NM_032256）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、膀胱癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

10

TEG18（配列番号22；配列番号76）は、CBRC7TM_249をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAI694413である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、中・低分化型肝癌、膀胱癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

15

TEG19（配列番号1；配列番号77）は、VLGR1をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAF055084.1（参照配列NM_032119）である。この遺伝子は、肺癌、膀胱癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が

20 癌と関連していることは知られていない。

TEG20（配列番号9；配列番号78）は、C20orf54をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAA903862（参照配列NM_033409）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

25

TEG21（配列番号14；配列番号79）は、RHBGをコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_020407.1（参照配列NM_020407）である。この遺伝子は、肝癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌

30 と関連していることは知られていない。

TEG22（配列番号21；配列番号80）は、COPG2をコードする。この

遺伝子のGenBank受託番号はAB047847.1（参照配列 NM_012133）である。この遺伝子は、大腸癌、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

5 TEG23（配列番号64、65；配列番号81、82）は、ESTをコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はAL039884である。後述の実施例に記載されるように、本発明において、この遺伝子の全長配列が明らかになった。この遺伝子は、低分化型肝癌、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

10 TEG24（配列番号23；配列番号83）は、BE670584をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はBE670584である。この遺伝子は、胃癌、肺癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

15 TEG25（配列番号24；配列番号84）は、GRP49をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAL524520（参照配列 NM_003667）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、中分化型肝癌、肺癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が癌と関連していることは知られていない。

20 TEG26（配列番号25；配列番号85）は、MUC17をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAK026404.1である。この遺伝子は、胃癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

25 TEG27（配列番号26；配列番号86）は、EPHB2をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAF025304.1（参照配列 NM_004442）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が大腸癌と関連していることは知られていない。

30 TEG28（配列番号27；配列番号87）は、GPCR41（FLJ11856）をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。こ

の遺伝子のGenBank受託番号はAK021918.1（参照配列 NM_024531）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織（肝臓）、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

5 TEG29（配列番号28；配列番号88）は、HS6ST2をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はAI767756である。この遺伝子は、肺癌、大腸癌、低分化型肝癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肺癌と関連していることは知られていない。

10 TEG30（配列番号29；配列番号89）は、PCDHB2をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_018936.1（参照配列 NM_018936）である。この遺伝子は、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肺癌と関連していることは知られていない。

15 TEG31（配列番号30；配列番号90）は、WFDC3（C20orf167）をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はAL050348である。この遺伝子は、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肺癌と関連していることは知られていない。

20 TEG32（配列番号31；配列番号91）は、C20orf42をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_017671.1（参照配列 NM_017671）である。この遺伝子は、肺癌、胃癌、大腸癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肺癌と関連していることは知られていない。

25 TEG33（配列番号32；配列番号92）は、PIGRをコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_002644.1（参照配列 NM_002644）である。この遺伝子は、肺癌、大腸癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肺癌と関連していることは知られていない。

30 TEG34（配列番号33；配列番号93）は、2FE2L3をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_004289.3（参照配列 NM_004289）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、大腸癌転移組織（肝臓）、膵癌で発

現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

5 TEG 3 5 (配列番号 3 4 ; 配列番号 9 4) は、TRAG3 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_004909.1 (参照配列 NM_004909) である。この遺伝子は、胃癌、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

10 TEG 3 6 (配列番号 3 5 ; 配列番号 9 5) は、TRIM31 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_007028 である。この遺伝子は、胃癌、膵癌、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

TEG 3 7 (配列番号 3 6 ; 配列番号 9 6) は、KIAA1359 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AB037780 である。この遺伝子は、胃癌、肺癌、大腸癌、膵癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

15 TEG 3 8 (配列番号 3 7 ; 配列番号 9 7) は、ubiquitinD をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_006398 である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、中・低分化型肝癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

20 TEG 3 9 (配列番号 3 8 ; 配列番号 9 8) は、Hephaestin をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_014799.1 (参照配列 NM_014799) である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌転移組織 (肝臓)、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

25 TEG 4 0 (配列番号 3 9 ; 配列番号 9 9) は、KIAA0152 をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は BC000371.1 (参照配列 NM_014730) である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、グリア芽腫、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

30 TEG 4 1 (配列番号 4 0 ; 配列番号 1 0 0) は、KIAA0703 をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_014861.1 (参照配列 NM_014861) である。こ

の遺伝子は、胃癌、肺癌、大腸癌転移組織（肝臓）で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

TEG 4 2（配列番号 4 1；配列番号 1 0 1）は、MEST/PEG1 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_002402.1（参照配列

- 5 NM_002402）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

TEG 4 3（配列番号 4 2；配列番号 1 0 2）は、KIAA1199 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AB033025.1 である。この遺伝子は、

10 胃癌、肺癌、大腸癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

TEG 4 4（配列番号 4 3；配列番号 1 0 3）は、ELOVL2 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BF508639（参照配列 NM_017770）である。この遺伝子は、肝癌、グリア芽細胞腫、肺癌で発現が亢進していることが

15 見いだされた。

TEG 4 5（配列番号 4 4；配列番号 1 0 4）は、ROBO1 をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は BF059159（参照配列 NM_133631）である。この遺伝子は、肝癌、グリア芽細胞腫、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。

- 20 TEG 4 6（配列番号 4 5；配列番号 1 0 5）は、FLJ10504MISATO をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BC002535.1（参照配列 NM_018116）である。この遺伝子は、肝癌、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肝癌と関連していることは知られていない。

- 25 TEG 4 7（配列番号 4 6；配列番号 1 0 6）は、cystatinSN をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_001898.1（参照配列 NM_001898）である。この遺伝子は、大腸癌、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が大腸癌と関連していることは知られていない。

- 30 TEG 4 8（配列番号 4 7；配列番号 1 0 7）は、LOC116238 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BE328850（参照配列 NM_138463）で

ある。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、低分化型肝癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。

TEG 49 (配列番号 48 ; 配列番号 108) は、MRPL50 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BG028213 (参照配列 NM_019051) である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、中・低分化型肝癌、グリア芽腫、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。

TEG 50 (配列番号 49 ; 配列番号 109) は、TOP1mt をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は AW592604 (参照配列 NM_052963) である。この遺伝子は、大腸癌、低分化型肝癌、大腸癌転移組織 (肝臓)、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が大腸癌と関連していることは知られていない。

TEG 51 (配列番号 50 ; 配列番号 110) は、FKSG14 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は BC005400.1 (参照配列 NM_022145) である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が大腸癌と関連していることは知られていない。

TEG 52 (配列番号 51 ; 配列番号 111) は、CDH3 をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_001793.1 (参照配列 NM_001793) である。この遺伝子は、肺癌、胃癌、大腸癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。

TEG 53 (配列番号 52 ; 配列番号 112) は、NRP2 をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は N90777 (参照配列 NM_003872) である。この遺伝子は、肺癌、グリア芽腫、大腸癌転移組織 (肝臓)、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。

TEG 54 (配列番号 53 ; 配列番号 113) は、CLDN3 をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の GenBank 受託番号は BE791251 (参照配列 NM_001306) である。この遺伝子は、胃癌、肺癌、大腸癌、大腸癌転移組織 (肝臓) で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

TEG 55 (配列番号 54 ; 配列番号 114) は、CLDN4 をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子の G

enBank受託番号はNM_001305.1（参照配列 NM_001305）である。この遺伝子は、胃癌、肺癌、大腸癌、大腸癌転移組織（肝臓）、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

- 5 TEG 5 6（配列番号 5 5；配列番号 1 1 5）は、sfrp4 をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はAW089415（参照配列 NM_003014）である。この遺伝子は、肺癌、胃癌、グリア芽腫、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が胃癌と関連していることは知られていない。

- 10 TEG 5 7（配列番号 5 6；配列番号 1 1 6）は、ASPSR1 をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_024083.1（参照配列 NM_024083）である。この遺伝子は、肝癌、肺癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肝癌と関連していることは知られていない。

- 15 TEG 5 8（配列番号 5 7；配列番号 1 1 7）は、GAGEC1 をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_007003.1（参照配列 NM_007003）である。この遺伝子は、肝癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肝癌と関連していることは知られていない。

- 20 TEG 5 9（配列番号 5 8；配列番号 1 1 8）は、RHAMM をコードする。この遺伝子によりコードされるタンパク質は膜タンパク質である。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_012485.1（参照配列 NM_012484）である。この遺伝子は、胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。この遺伝子の発現が肝癌と関連していることは知られていない。

- 25 TEG 6 0（配列番号 5 9；配列番号 1 1 9）は、PEG10 をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はBE858180（参照配列 NM_015068）である。この遺伝子は、肝癌、肺癌、肝芽腫で発現が亢進していることが見いだされた。

TEG 6 1（配列番号 6 0；配列番号 1 2 0）は、PAEP をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はNM_002571.1（参照配列 NM_002571）である。この遺伝子は、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。

- 30 TEG 6 2（配列番号 6 1；配列番号 1 2 1）は、MGC10981 をコードする。この遺伝子のGenBank受託番号はBC004397.1（参照配列 NM_032654）である。この遺伝子は、肺癌、膵癌で発現が亢進していることが見いだされた。

TEG 6 3 (配列番号 6 2 ; 配列番号 1 2 2) は、DUSP9 をコードする。この遺伝子の GenBank 受託番号は NM_001395.1 (参照配列 NM_001395) である。この遺伝子は、肝癌で発現が亢進していることが見いだされた。

TEG 6 4 (配列番号 6 3 ; 配列番号 1 2 3) は、KIAA1089 をコードする。

- 5 この遺伝子の GenBank 受託番号は AB029012.1 である。この遺伝子は、肝癌、肺癌、脾癌で発現が亢進していることが見いだされた。

- 10 本明細書において明示的に引用される全ての特許および参考文献の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。また、本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願 2 0 0 3 - 2 9 0 7 0 4 号の明細書および図面に記載の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。

実施例

- 15 以下に実施例により本発明をより詳細に説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を制限するものではない。

実施例 1

ヒト癌組織において発現が亢進する遺伝子の同定

- 20 ヒトの各種癌組織 (肺腺癌、胃癌、大腸癌、肝細胞癌、脳腫瘍) において正常組織に比べ発現が亢進する遺伝子の同定を行うために、ヒト各種癌抽出組織における mRNA の発現解析を GeneChip (Gene Chip™ HG-133A,B Target ; Affymetrix 社製) を用いて実施した。

1.1. ヒト肺腺癌において発現が亢進する遺伝子の同定

- 25 ヒト肺腺癌においてヒト正常肺組織に比べ発現が亢進する遺伝子を同定するために、下記のようにして mRNA の発現解析を実施した。

- すなわち、初めに各種分化度・ステージを含む 12 例の肺腺癌抽出組織の癌部位、および 1 例の正常肺より、ISOGEN (日本ジーン社) を用いて添付の方法に従い全 RNA を調製した。続いて、肺腺癌ならびに正常肺における mRNA の発現を GeneChip™ HG-U133A,B (Affymetrix 社製) を用いて解析した。すなわち、癌部位に関しては 12 例分より調製した全 RNA をそれぞれ等量ずつ混合したもの 5μg を、また対照として 1 例の正常肺より調製した全 RNA 5μg を試
- 30

料として用い、Expression Analysis Technical Manual (Affymetrix 社) に準じて遺伝子発現解析を行った。それぞれの解析における全遺伝子の発現スコアの平均値を 100 とし、各遺伝子の発現量は相対値とした。

1.2. ヒト胃癌において発現が亢進する遺伝子の同定

- 5 ヒト胃癌においてヒト正常胃組織に比べ発現が亢進する遺伝子を同定するために、上記と同様の方法により mRNA の発現解析を実施した。

すなわち、3 例の胃癌摘出組織、および 1 例の正常胃より上記と同様に全 RNA を調製し、癌部位に関しては 3 例分の全 RNA をそれぞれ等量ずつ混合したもの 5 μ g を、また対照として 1 例分の正常胃より調製した 5 μ g の全 RNA を
10 試料として用い、GeneChip™ HG-U133A,B (Affymetrix 社製) を用いて mRNA の発現を解析した。それぞれの解析における全遺伝子の発現スコアの平均値を 100 とし、各遺伝子の発現量は相対値とした。

1.3. ヒト大腸癌において発現が亢進する遺伝子の同定

- 15 ヒト大腸癌においてヒト正常大腸組織に比べ発現が亢進する遺伝子の同定を上記と同様に実施した。

すなわち、3 例の大腸癌摘出組織の癌部位および 1 例の正常大腸組織より上記と同様に全 RNA を調製し、癌部位に関しては 3 例分の全 RNA をそれぞれ等量ずつ混合したもの 5 μ g を、また対照として 1 例分の正常胃より調製した 5 μ g の全 RNA を試料として用い、GeneChip™ HG-U133A,B (Affymetrix 社製) を
20 用いて mRNA の発現を解析した。それぞれの解析における全遺伝子の発現スコアの平均値を 100 とし、各遺伝子の発現量は相対値とした。

1.4. ヒト肝細胞癌において発現が亢進する遺伝子の同定

ヒト肝細胞癌においてヒト正常肝臓に比べ発現が亢進する遺伝子の同定を上記と同様に実施した。

- 25 すなわち、3 例の C 型肝炎ウイルス感染型の中分化型肝細胞癌、3 例の C 型肝炎ウイルス感染型の低分化型肝細胞癌部位および 1 例の正常肝臓組織より上記と同様に全 RNA を調製し、各種分化度の異なる癌部位に関しては各 3 例分の全 RNA を等量ずつ混合したもの 5 μ g を、また対照として 1 例分の正常肝臓より調製した 5 μ g の全 RNA を試料として用い、GeneChip™ HG-U133A,B
30 (Affymetrix 社製) を用いて mRNA の発現を解析した。それぞれの解析における全遺伝子の発現スコアの平均値を 100 とし、各遺伝子の発現量は相対値と

した。

1.5. ヒトグリア芽腫において発現が亢進する遺伝子の同定

ヒトグリア芽腫においてヒト正常脳組織に比べ発現が亢進する遺伝子の同定を上記と同様に実施した。

- 5 すなわち、5例のグリア芽腫摘出組織の癌部位および1例の正常脳組織より上記と同様に全 RNA を調製し、癌部位に関しては5例分の全 RNA をそれぞれ等量ずつ混合したもの 5 μ g を、また対照として1例分の正常脳組織より調製した 5 μ g の全 RNA を試料として用い、GeneChip™ HG-U133A,B (Affymetrix 社製) を用いて mRNA の発現を解析した。それぞれの解析における全遺伝子の発
- 10 現スコアの平均値を 100 とし、各遺伝子の発現量は相対値とした。

以上の解析の結果、表 2 に示す遺伝子がそれぞれ対応する正常組織に比べ mRNA の発現が亢進していることが明らかとなった。

表2

Gene chip解析結果															
番号	名称	発現が亢進している癌種	Gene chip解析結果											脳	グリア 芽腫
			肺	肺癌	胃	胃癌	大腸	大腸癌	肝臓	中分化 型肝癌	低分化 型肝癌	脳	グリア 芽腫		
TEG1	C20orf102	肺癌、中分化型肝癌	32	299.3	98.6	50.3	95.2	18.4	39.1	104.9	13	834.4	90.8		
TEG2	ASCL2	胃癌、大腸癌	66.1	27.4	6	406.9	79.1	738.8	19.5	5.9	31.2	3.6	10.7		
TEG3	EST	胃癌、中分化型肝癌	65.1	74.6	92.1	440.8	112.9	107.6	142.3	216	164.4	53.2	86.9		
TEG4	EST	胃癌、大腸癌	50.9	25.1	41.4	117.2	52.5	106.8	12	38.5	12.5	31.2	61.1		
TEG5	EST	胃癌	79.7	85	58.7	248.2	73.9	63.5	11.3	59.7	96.9	44	87.2		
TEG6	OK/SW-CL-30	肺癌、胃癌、大腸癌、 中分化型肝癌	84.1	118.9	55.6	537.1	98.5	734.1	157.7	1781.4	160.8	78.7	106		
TEG7	DKFZp686L1533	肺癌、胃癌、大腸癌、 中・低分化型肝癌	79.2	173.3	14.6	588.5	89.2	750.3	22.7	158	309.6	15.5	87.1		
TEG8	EST	胃癌、低分化型肝癌	59.1	50.8	37.5	260.7	36.3	22.7	58.7	26.8	120	68.7	17.4		
TEG9	LOC93082	胃癌、低分化型肝癌	107.3	34.5	14.5	1030.1	89.2	21.9	130	155.6	448.1	18.5	105.4		
TEG10	EST	胃癌、中・低分化型肝	38.1	37.8	32.8	385.8	20.3	20.5	28.2	103.9	356.5	60.2	63.5		
TEG11	FLJ11041	胃癌、大腸癌、中分化 型肝癌	607.1	481.8	16.9	261.5	19.2	522.1	97.9	128.1	56.2	43.2	49.2		
TEG12	EST	肝癌	60.8	65.2	91	38.6	44.5	62.2	16.2	194.3	527	66.2	47.7		
TEG13	EST	肝癌	38	10.3	35.5	17	16.3	4.6	26.1	493.7	177.7	4.6	14.7		
TEG14	ASPM	胃癌、大腸癌、肝癌	1.3	45.1	3.8	107.3	18.2	99.6	3.6	111.3	246.1	1.5	83.8		
TEG15	Sp5	胃癌、大腸癌、肝癌	8	15.8	57.9	219.2	14.5	270.1	11.2	288.7	219.2	12	6.8		
TEG16	IMAGE297403	肝癌	5.7	12.7	25	11.5	20.2	17.8	34.4	273.1	159.7	16.2	66.8		
TEG17	DKFZp434K2435	胃癌、大腸癌	11.1	5.9	16.1	183.1	16.6	98.1	8.4	17.3	9.5	14.5	18.8		
TEG18	CBRC7TM_249	胃癌、大腸癌、中・低 分化型肝癌	13.6	86.6	45	240.4	19.6	175.4	158.8	669	949	13.5	47.9		
TEG19	MASS1/VLGR1	肺癌	23.6	254.4	17.1	5.3	18	4.3	133.6	77.4	21.2	21.8	111.8		
TEG20	C20orf54	胃癌、大腸癌、肺癌	21.7	69.6	22.8	261.1	22.4	50.5	8.4	8.2	24.4	6.6	15.5		
TEG21	RHBG	肝癌	8.7	13.4	19.1	5.4	15.6	8.6	17.4	792.6	57.1	15.5	9.3		
TEG22	COPG2	大腸癌	77	66.9	83.1	47.5	21.7	178.4	52.8	8.7	22.6	40.9	78.7		
TEG23	EST	低分化型肝癌	35.1	81.2	2	21.1	28	15.9	9.3	33.7	539.9	22.9	42.2		
TEG24	EST	胃癌	28.9	19.4	35.6	197.1	44.8	80.1	5.2	15.5	31.1	57.6	58.8		
TEG25	GPR49	胃癌、大腸癌、中分化 型肝癌	23.9	15.8	24.3	538.3	41.6	135.3	16.7	233.8	78.8	33.5	11.2		
TEG26	MUC17	胃癌	73.4	59.1	89.4	565.2	113.3	102.8	34.7	67.6	113.8	100	56.3		
TEG27	EphB2	胃癌、大腸癌	23.2	47.5	6.8	218.7	62.8	189.4	6.6	55.1	13.6	28.7	49		
TEG28	FLJ11856/GPCR 41	胃癌、大腸癌	22.2	35.2	9.1	229.5	63.8	197.5	2.7	5.1	67.3	4.4	78.3		
TEG29	HS6ST2	肺癌、大腸癌、低分化 型肝癌	20.8	472.6	3.6	2.3	37.2	164.9	4.5	6.5	191.4	104	69		
TEG30	PCDHB2	肺癌	11.9	228.5	55.2	37.7	32.2	58.9	14.4	13.4	27.7	80.4	78		
TEG31	WFDC3	肺癌	30.1	304.2	110.6	28.7	32.2	27.8	46.4	29.9	30.4	28.7	28.9		
TEG32	C20orf42	肺癌、胃癌、大腸癌	11.6	43.8	127.7	365.4	175.8	535.2	7	17.3	44	23.5	15.4		
TEG33	PtGR	肺癌	63.2	382.6	129.9	149.3	520.1	423.7	102.3	101.8	96	65.2	77.7		

表2

番号	名称	発現が亢進している癌種	Gene chip解析結果											脳	グリア芽腫
			肺	肺癌	胃	胃癌	大腸	大腸癌	肝臓	中分化型肝癌	低分化型肝癌				
TEG34	NFE2L3	胃癌、大腸癌	37	62.4	55.2	144.9	22	216.8	27.4	18.6	37.3	13.7	27.8		
TEG35	TRAG3	胃癌	1.8	1.7	1.9	74.4	1.2	1.3	1.7	1.6	1.4	1.4	1.9		
TEG36	TRIM31	胃癌	16.9	13.2	14.6	155.2	67.3	52.7	21	41.4	31	4.6	26.8		
TEG37	KIAA1359	胃癌、肺癌、大腸癌	22.8	190.3	7.5	521.1	196.8	196.7	37.9	5.7	9.1	3.5	40.6		
TEG38	ubiquitinD	胃癌、大腸癌、肺癌、中・低分化型肝癌	89.7	311.5	44.2	1172.8	60.1	605.7	269.2	1460.9	2542.8	42.1	69		
TEG39	Hephaestin	胃癌	97.6	97.3	75.8	341.5	568.8	419.1	34.6	50.6	27	126.1	91.6		
TEG40	KIAA0152	胃癌、大腸癌、グリア芽腫	32.5	82.1	36.2	214.9	58.2	233.5	25.1	45.8	94	22.6	109.4		
TEG41	KIAA0703	胃癌	84.6	46.3	20.1	214.3	195.3	77.4	13.1	3.5	4.7	24.9	5.9		
TEG42	MEST/PEG1	胃癌、大腸癌	235.9	406.2	92.6	524.3	178.4	640.8	423	248.4	455.9	207.2	771.4		
TEG43	KIAA1199	胃癌、肺癌、大腸癌	53.6	162.4	26.2	80.7	28.9	185	68.5	63.5	44.3	89.1	69.4		
TEG44	ELOVL2	肺癌、グリア芽細胞腫	10.1	0.8	2.8	3	15.5	1.9	68.8	224.9	233.5	76.5	121.2		
TEG45	ROBO1	肺癌、グリア芽細胞腫	58.5	49.1	32.4	38	21.4	123.2	9.1	236.4	563	64.3	152.3		
TEG46	FLJ10504/misato	肺癌	53.8	38.8	6.5	49.5	5.6	21.5	5.1	105.2	106.8	27.4	41.6		
TEG47	cystatin SN	大腸癌	2.7	53.6	4.4	98.1	9.4	804.5	6.1	27.6	24.1	15.5	2.3		
TEG48	LOC116238	胃癌、大腸癌、肺癌、低分化型肝癌	6.9	159.3	45.6	122.8	10.1	136.9	43.3	63.2	220.2	80	60.5		
TEG49	MRPL50	胃癌、大腸癌、中・低分化型肝癌、グリア芽	77.8	86.1	98.1	191.2	43.8	256.5	72	155.3	200.8	47.7	100		
TEG50	TOP1MT	大腸癌、低分化型肝癌	16.5	30.8	19.1	49.7	31.3	206.4	24.9	31.9	306.2	25.5	19		
TEG51	FKSG14	胃癌、大腸癌	23.1	38.1	11.1	114.8	32.2	165	14	37.8	31.9	2.6	82.6		
TEG52	CDH3	肺癌、胃癌、大腸癌	24.1	172.5	5.8	64.5	5.4	131.3	4.1	3.7	2.3	14.1	5.9		
TEG53	NRP2	肺癌	26.4	171.1	40.4	25.8	88	79.1	89.9	19.1	43.6	22.4	155.2		
TEG54	CLDN3	胃癌、肺癌	3.2	147.6	0.8	624.4	1206.9	738.3	40.2	42.3	4.1	1.8	0.6		
TEG55	CLDN4	胃癌、肺癌	70.1	193.6	3.9	364.8	258.4	325.8	7.1	37.4	45.4	3.3	2.5		
TEG56	SFRP4	肺癌、胃癌、グリア芽	153.6	244.9	66.9	153.1	69.4	87.8	51.1	49.2	49.3	53.4	250.3		
TEG57	ASPSR1	肺癌	42.4	45.4	41.5	75.1	28.4	102.3	58.3	285.1	78.3	46.1	44.5		
TEG58	GAGEC1	肺癌	6.1	17.9	31.7	4.2	4.8	11.6	5.8	2014.7	45.9	8.2	12.1		
TEG59	RHAMM	胃癌、大腸癌、肺癌	19.6	46.1	35.6	115.3	36.2	158.6	10.6	103.2	84.5	7.4	55.4		
TEG60	PEG10	肺癌、肺癌、肝芽腫	42.9	216.9	45.7	21.4	28.6	36.7	40.6	389.8	174.7	80.9	64.5		
TEG61	PAEP	肺癌	4.1	96.4	9.6	7.5	6.4	5.5	4.4	6.2	6	6.5	4.4		
TEG62	MGC10981	肺癌	58.1	459	59.7	44.9	91	71.6	98.6	87.7	8.1	56.8	34		
TEG63	DUSP9	肺癌	20	33.7	25.9	28.9	30.9	24	46.4	212.7	687	49.4	24.1		
TEG64	FST1B	肺癌	52.6	18.7	20.8	34.9	24.3	25.5	16	82	83.2	24.2	42.3		

特に TEG1-TEG18 に関しては今までにいかなる癌細胞においてもその発現亢進が明らかになっておらず、今回の解析によりある種の癌において発現が亢進することが示された。また、TEG19-TEG60 の各遺伝子に関しては、今までに報告されていた癌種以外に、今回新たな癌種で発現が亢進することが明らかとなった。

1.6. 各種癌組織において発現が亢進する遺伝子の同定

TEG1-TEG64 の各遺伝子の、それぞれの癌種における発現解析を、GeneChip™ HG-U133A,B (Affymetrix 社製)、および GeneChip™ HG-U133plus2 (Affymetrix 社製) を用いて実施した。すなわち、肺小細胞肺癌 10 例、肺扁平上皮癌 5 例、肺腺癌 5 例、大腸癌 7 例、大腸癌肝転移組織 8 例、腎癌 2 例、および膀胱癌 4 例の各検体を個々に上項と同様に全 RNA を調製した。そして、その全 RNA 5µg を、GeneChip™ HG-U133A,B を用いて mRNA の発現解析を実施した。肺小細胞癌、大腸癌および大腸癌肝転移組織の一部については U-133A チップのみの解析である。それぞれの解析における全遺伝子の発現スコアの平均値を 100 とし、各遺伝子の発現量は相対値とした。また、小細胞癌 22 例、および膀胱癌 27 例は、GeneChip™ HG-U133 plus 2 を用いて、同様に解析を実施した。

その結果、表 3 および 4 に示すように、TEG1-TEG64 の各遺伝子が各癌種においても発現亢進していることが明らかとなった。

表3

番号	肺小細胞癌1	肺小細胞癌2	肺小細胞癌3	肺小細胞癌4	肺小細胞癌5	肺小細胞癌6	肺小細胞癌7	肺小細胞癌8	肺小細胞癌9	肺小細胞癌10	肺扁平上皮癌1	肺扁平上皮癌2	肺扁平上皮癌3	肺扁平上皮癌4	肺扁平上皮癌5	肺腺癌1	肺腺癌2	肺腺癌3	肺腺癌4	肺腺癌5	肺癌1
TEG1	11	12.3		25.1		20.8	15.6		155.7		23.8	14.5	22.3	16	15.5	34.4	146.7	151.3	15.4	15.7	13.8
TEG2	159.8	71.9		547.2		671.4	182.3		5.7		50.5	17.1	13.3	32.3	14.2	3.9	22.3	6.9	694.9	91.3	10.5
TEG3	109	93.3		154.3		203.3	114.4		91.8		185.4	93.8	133.2	177.4	116.1	71.6	91.5	225.4	48.8	301.7	146.3
TEG4	29	40.8		43.4		17.8	44.5		34.9		27.3	45.4	48.6	34.5	31.5	17.8	28.6	31.8	25.5	29.8	32.3
TEG5	36.4	64.8		94.1		95.9	81.8		18.2		90	85.9	33.8	97.3	70.4	78.1	48.8	46.2	22.5	56.4	61.9
TEG6	34.6	130.1		138.4		28.8	94.3		90.5		30.4	75	19.2	103.1	28.7	3250	92.3	125.6	103.8	77.2	82.6
TEG7	540.3	739.3		419.7		387.9	311.1		358.6		471.4	150.9	315	291.7	788.2	219.9	157.3	237.6	515.9	334.2	115.3
TEG8	8.8	15.3		15.1		31.8	14.9		25.8		19.6	37	8.7	28.6	12.8	14.7	107	12.4	228.4	57.7	12.2
TEG9	65.6	37.4		81.1		36	82.3		19.7		53.5	29.9	15.8	68.4	13.5	102.2	33.2	54.4	68.4	101.6	27.5
TEG10	163.2	181.1		41.9		370.1	11.1		20.4		102.3	327.2	152.1	275.3	42.4	148.7	91.5	208.7	143.1	192.8	64.2
TEG11	175.2	199.5		80.5		299.3	92.3		35.6		958.2	165.2	897.4	1548	160.2	385.4	553.7	225.1	265.2	1163	28.2
TEG12	54.4	75.4		118.5		63.2	85.1		91.5		49.2	82.8	50.4	84.9	41.7	29.2	35.4	37.1	54.8	32.7	81.3
TEG13	3.7	23.5		35.6		53.2	11.6		34.8		2.2	14	18.1	7.5	19.3	28.5	5	14.5	49.9	38.5	7.4
TEG14	329.4	134.1	127	17.1	86.9	41.3	120.2	57.4	165.9	3.4	67.4	148.4	137.5	119.6	78.6	55.1	28.9	117	132.7	58.1	5.1
TEG15	8.9	15		40		9.9	94		148.5		19.4	35.2	24.3	13	14.2	495.8	48.8	49.7	9.4	115.3	12.7
TEG16	11.9	143.3		15		13.9	59.3		25.6		24.9	15.7	105.4	26	15	47.1	72.2	48.1	55.9	112.1	12.5
TEG17	101.7	5.8		4.4		6.1	4.8		7.8		45.8	202.3	234.2	111.1	132.2	6.4	7	49.3	67.1	14	9.7
TEG18	82.7	111.9		123.8		126.9	129.5		87.1		242.2	116.9	115.9	105.7	99.9	52.2	113.2	82	78.9	922.8	320.4
TEG19	6.9	94.2		5.6		11	7.1		19.3		14.8	27.7	41	27.3	36.8	162.8	46.1	9.4	41.6	8.1	22.6
TEG20	5.6	20.8		29.2		25.7	38.3		18.5		33.9	31	28.8	32.9	60.6	27.8	18	33.8	14.1	28.6	16.8
TEG21	11.1	9.3	11	24.2	11.9	22.4	22.3	32.1	19.2	29.2	10.9	10	2.5	10.9	12.1	13.8	8.8	9.3	8.6	9	12.6
TEG22	79.6	92.8		95.3		60.2	168.6		71		67.8	105	42.4	117	79.5	107	66.7	60.1	61.9	75.9	25.2
TEG23	43.9	99.8		21.9		47.6	35		36.4		41.3	44.6	37.2	34.8	40.8	12.3	31.5	20.4	280.2	29.7	48.5
TEG24	24.2	22.1		49.8		42.6	31.2		12.7		8.1	34.9	32.3	23.9	23.4	2	28.4	19.2	21.2	22.3	18.9
TEG25	43.9	3.8	565.2	9.7	13.3	8	9.8	24.5	5.7	3.2	11.3	9.4	11.7	13.5	7.3	7.2	11.6	1.6	3	1.5	2.7
TEG26	45.1	38.1		59.2		58.9	61.7		50.9		38	27.5	13	40.9	16.7	37.3	26.2	49	22.5	46.9	43.3
TEG27	22.5	57.8	10.3	17	35.1	69.2	44.4	109	37.5	65.2	39.1	5.6	22	21.3	72.3	20.7	33.9	65.2	15	31.4	19.3
TEG28	81.4	99.6	3.5	194	57.2	105.8	73.6	86.3	80.2	371.2	49.5	31.1	29.7	43.2	44	156.7	121.4	128.3	35	168.3	59.3
TEG29	99.6	164.9		21.9		52	108.6		7.6		56.8	152.4	147	85.5	207	272.5	85.3	333.1	35.1	34.6	2.6
TEG30	22.2	150.6		314.9		315.2	50.8		525.1		59.8	105.6	47.8	56.4	9	139.8	86.4	7.2	132.8	54.1	43.9
TEG31	18.4	25.4		30.3		25.4	26.7		33.1		28	24.1	21.1	29.6	25	276.7	134.4	84.7	22.5	22.2	32
TEG32	15	17.8	10.7	28.5	15.3	15.6	24.7	33.7	17.1	45.4	51.4	342.9	313.3	486.4	164.8	189.4	34.6	112.5	13.2	395.4	13.6
TEG33	81.9	96.9	74.9	156.8	149.3	128.2	158.9	120.6	228.1	190.8	138.6	102.6	122.5	100.1	151.7	66.5	76.8	79.3	90.7	71.4	93.5
TEG34	19.4	68.1	47.3	37.3	43.3	43.8	42	83	27.2	19.1	38.9	45	44.5	45.4	59.5	57	61.4	90.9	51.5	53.1	38.6
TEG35	0.8	53.1	1.1	3.7	1	1.7	1.9	1.4	3.2	15.7	2.2	1.8	1.9	1.1	1.6	5.3	1	0.9	73	2.2	1.7
TEG36	20	4	45.3	17.3	10.9	25	34.7	31.1	13	33.9	16.2	14.5	21.5	22.1	5.2	16.1	29.3	11.1	14.8	132.4	14.8
TEG37	429.6	116.2		14.1		460.7	53		45.8		36.9	269	18	4	619.3	52.9	82.4	111.7	101.3	20.4	96
TEG38	231.7	369	414.2	260	320.8	158.2	141.6	194	37.2	105.6	837.4	123.8	178.1	258.3	194.8	163.9	454	239.1	86.7	2008	607.9
TEG39	26.3	44.6	32.4	48.6	87.6	88.9	44.3	85.3	32	41.8	121.2	51.5	104.7	82.2	55.6	48.5	90.6	45.6	58	71.8	66.9
TEG40	50.5	89.9	23.6	139.7	69	105.7	91.3	115.7	123.9	147.1	88.1	83.1	92.7	93.6	71.2	218.9	92	152.2	80.8	137.8	191.2
TEG41	21.5	156.1	19.6	3.2	89.3	17.1	11.5	5.8	16.4	21.8	85.7	4.9	7.8	36.8	178.7	77.2	139.3	4.2	29.1	2.3	6.4
TEG42	346.4	1024	450.2	330.4	1278	907.8	693.5	580.3	4388	291.1	367.6	721.1	309	476.1	330.1	594.7	189.2	773.8	380.4	472.7	57.7
TEG43	31.3	53.3	43.6	52.7	63.1	108.4	75	122.4	120.3	49.2	109.8	48.3	323	231.4	83.2	40	88.4	101.5	68	192.2	33.6
TEG44	127.4	12.3	3.6	9.8	28.2	25.5	67.2	3.7	12	7	3	2.6	4.8	16.4	2.9	3.6	9.2	0.5	12.9	1.7	3.8
TEG45	137.3	76.5	93.1	13.1	77.5	23.2	44.2	13.3	10.3	8.8	66.3	34.7	41.5	45.1	56.2	4	95.3	53.8	21.4	208.3	10.2
TEG46	61.4	11.8		132.6		15.5	54		49.3		52.5	73.5	25.8	32.7	4.7	108.2	60	93.9	79.8	93.2	15.1
TEG47	6	4.3	2.3	69.7	84.1	366.9	56.6	194.5	25.4	1.2	21.1	34.4	8.4	24.1	22.5	320.6	365.1	13.4	204.3	140.7	7.4
TEG48	12.6	96.9		134.8		162.9	77.8		66.4		21.9	73.7	103.9	79.3	100.4	328.4	75.8	356.5	87.4	227.4	67
TEG49	284.4	113.4		76.1		103.2	83.2		52.5		121.9	122.3	233.2	78.1	156.3	53	57	113.1	69.1	84.7	106.7
TEG50	189.7	170.5		205.5		46.4	38.8		16.4		94.1	87.9	117.7	21.7	15.9	189.5	17.3	80	81.2	78	15.4
TEG51	182.7	183.2		103.6		115.4	139.2		117.4		72.5	91	93.3	62.2	70.2	89.5	33.4	170.5	127.9	65.7	27.6
TEG52	15.9	277.4	9	85.8	21.6	8.1	27	86.3	28.2	96.4	525.6	99.7	80	890.4	453.4	19.5	290.3	975	7.4	434.6	5.2
TEG53	15.1	54.8		23.4		96.4	46.5		33		136.1	113.3	86.1	180.9	133.2	62	103.5	249.9	77.8	42.8	153.5
TEG54	81.6	170	176.1	215.1	88.9	115.2	532.5	149.4	794.7	580.3	3.8	3.8	0.8	1.8	110.8	456.3	172.3	182.9	101.4	20.6	13.8
TEG55	87.5	225.9	175.9	162.1	123.6	88.4	263	138.4	228.9	319	19.1	188	42.7	57.7	298.1	159	139.2	129.5	43.6	35.2	38.1
TEG56	86.2	91.7	88.2	76.8	183.4	274.6	86.8	305	80.5	75.7	522.5	141.3	441	549	185.5	79.5	518.5	237.9	112.6	496.4	55.9
TEG57	48.7	48	90.1	97.6	54.4	89.4	60.6	119.7	84.1	95.6	22.3	85.5	18.1	38	20.7	432.7	41.6	50.4	55.6	32.7	27.3
TEG58	3.2	15.4	12.7	3.9	2.4	13.9	7	20.3	8.1	31.9	7.3	6.7	31.7	12.4	5.1	32.2	13.4	2.2	3.8	12.4	19.7
TEG59	85.6	141.4	112.1	22.1	55.3	99.8	71.2	46.1	62.9	20.5	42.8	78	79.8	72.1	45.3	70.1	21.5	99.8	81.8	106.1	15.6
TEG60	35.3	78.2	37.7	25.8	415.5	53.9	111.1	150.6	123.6	39.2	40.5	38.9	11.9	22.8	26.5	87.8	21.1	109.3	26.8	8.7	27
TEG61	5.1	5.3	5.2	10.7	5.6	8.5	9.4	8.3	8.9	10.4	5.7	4.9	6.8	5.3	6.1	5.6	3.3	2.6	4.5	88.6	8.8
TEG62	44.1	44.4		112.8		76.5	93.8		60.8		79.5	63	61.6	69	50.9	547.9	787.8	533	9.7	67.2	78.1
TEG63	19.4	42.1	34.1	49.3	27.2	40.7	48.6	38.4	58.5	87.6	47.2	43.2	65.5	43.3	17.7	39.3					

表3

番号	腎癌2	大腸癌1	大腸癌2	大腸癌3	大腸癌4	大腸癌5	大腸癌6	大腸癌7	大腸癌転移組(肝臓)1	大腸癌転移組(肝臓)2	大腸癌転移組(肝臓)3	大腸癌転移組(肝臓)4	大腸癌転移組(肝臓)5	大腸癌転移組(肝臓)6	大腸癌転移組(肝臓)7	肺癌1	肺癌2	肺癌3	肺癌4
TEG1	17.1								12	14.6	12.7					261.9	10.3	17.2	
TEG2	5.7								421.5	564.8	750.8					4.5	5.8	28.7	
TEG3	117.8								306.3	88.4	515.3					208.4	51.8	143.5	
TEG4	33.6								17.5	42.2	131.4					38.6	39.1	48.4	
TEG5	92.7								55.9	54.4	84.2					36.2	56.2	182.1	
TEG6	24.6								46	24	194.8					166.5	12.2	18.6	
TEG7	61.9								356.9	476.3	987.4					387.9	65.6	212.3	
TEG8	23.2								15.2	23.6	11.5					29.7	26.4	10.7	
TEG9	123								113.9	41.7	189.8					135.3	78	98	
TEG10	133.4								171.7	138	138					130.8	5.9	55.8	
TEG11	68.5								1120	1224	229.8					1773	340.2	1011	
TEG12	69								88.8	38.2	52.6					48.3	51.5	87.2	
TEG13	22.5								41.9	25.8	2.8					29	12.1	14.2	
TEG14	5.8	38.5	124.2	136.2	34	11.9	119.5	128.8	96	109.4	270.3	5.6	107.4	30.8	107.8	95.5	78.6	32.5	125.1
TEG15	72.8								159	6.3	310.2					13.4	9.5	55.6	
TEG16	188.7								61.5	18.1	17.2					21.3	348.5	13	
TEG17	10.9								69.7	83	179					14.9	43.3	145	
TEG18	257.2								130.8	100.4	193.5					146.8	46.9	56.7	
TEG19	6.8								11	8.9	6.4					22.3	13	11.7	
TEG20	12.1								30.7	34.5	110					15	14.4	22.5	
TEG21	12.6	8.4	8.2	9.2	7.4	10.9	7.5	9.9	9.9	11.4	11	53.7	12.1	11.8	11.3	2.6	5.4	9.2	14.7
TEG22	20.8								64.3	74.2	57.8					108.5	12.3	69.3	
TEG23	40.5								36.3	29.3	21.2					39.3	16.3	18.4	
TEG24	40.1								162.6	361.9	296.8					24.5	2.6	45.2	
TEG25	7	219.7	22.8	183.7	58.8	50.7	9.3	724.2	419.1	459.2	523.5	24.4	988.6	193.3	194.4	1.3	14.6	9.2	5.4
TEG26	64.4								71.9	39.3	45.9					84.2	58.2	640.4	
TEG27	5.6	264	192.8	111.7	304.8	281.6	102.6	128.8	78.9	163.6	213.3	4.2	243.5	129.4	241.2	36.2	19.8	41.7	78.9
TEG28	25.9	220.4	281.6	110.5	411.1	370.7	191.7	268.4	256.8	121.7	322.8	2.7	248.3	232.8	390.6	202	221.8	120	161.3
TEG29	9.3								38.3	32.4	639.4					46.9	3	1.3	
TEG30	229.7								30	63	8					65.7	283.1	29.8	
TEG31	42.3								102.7	27.8	23.3					129.2	27.9	26.7	
TEG32	13.3	447.7	477	880.9	1074	1334	325.3	886.5	505.8	627.8	816.1	13	451	280.2	434.1	178.6	178.1	159.3	298.1
TEG33	76.5	530.3	603.1	137.9	708.7	562.8	494.7	433.9	95.6	72.2	87.9	119.5	83.6	85.7	86.9	50.2	32.7	268.3	90.4
TEG34	61.2	94.8	219.4	336.2	213.7	102.1	101.7	165.6	142.9	210	188.6	10.4	174.9	197.1	195.5	52.7	13.5	60.1	110
TEG35	1	1.1	1.2	1.7	1.5	1.9	1	1.4	1	0.8	1.2	1.2	1.6	1.1	3.5	0.9	0.6	1.6	1.7
TEG36	8.3	31.4	62.8	64	43.4	44	24.4	30.4	83.2	41.7	39.8	15.7	54.5	129.6	41.9	27.5	8.2	92.3	14.9
TEG37	6.5								264.3	365.9	245.4					282.6	43.7	549.6	
TEG38	590.3	411.5	699	708.8	508.4	689.7	321.2	252.9	637	392.7	412.9	57.8	983.9	737.1	1338	346.5	11.8	243.7	1272
TEG39	48.4	344.6	522.8	390.1	926.4	864.1	580.5	418.5	583.3	524.9	510.6	34	591.1	382.2	266.2	144.1	34.6	544	141.1
TEG40	165	272.4	233.4	194.8	398.1	340.8	263.2	123	100.7	134.9	113.2	22.5	166.4	45.8	262.1	82	400.8	100.3	140.6
TEG41	2.6	51.7	144.7	35.9	299.5	359.1	310.8	318.3	29	114.3	61.6	6.9	160.9	244.4	74	102.4	105.5	75.5	109.5
TEG42	44.8	773.3	542.7	606.8	491.9	519.3	313.2	630	750.9	698.9	719.7	407.8	560.9	605.4	728	483.2	208.1	588.1	901.3
TEG43	41.6	422.9	78.6	53.7	256.3	134.6	143.4	73.8	201.1	202.1	391.6	22.3	315.7	60.6	155.8	99.2	19.3	46.8	42.4
TEG44	2.9	3.2	0.6	1.9	13	7.4	10.2	6.1	1.7	2.9	3	80.3	3.3	1.8	3.5	2.5	3.8	3.1	1.2
TEG45	24.7	288.2	44.6	36.9	13.9	8.6	71.9	48.5	112.8	75.9	25	18.3	34.1	85.4	38.4	74.6	77.3	22.1	48.3
TEG46	13.7								9.7	30.4	3.9					14.3	310.5	5	
TEG47	5.1	1938	21.2	454.5	39.2	225.4	7	68.6	318.5	45	21	3.1	91.9	26.7	156	306.7	8.2	207.4	11.7
TEG48	22								238.3	113.8	91.6					110.7	543	52.4	
TEG49	33.8								179.8	150.7	317.1					181.8	189.3	191.9	
TEG50	13.6								135.9	114.5	545.3					128.9	19.3	98.5	
TEG51	62.9								97.7	117	186.2					198.9	82.9	63.8	
TEG52	5.9	252.9	38.2	102.8	121.2	319.1	122.8	146.1	195.9	122	60.7	12.4	18.6	18.3	9.2	404.8	2.5	17.3	593.6
TEG53	65.1								84.9	81	210.2					45	9.1	15.7	
TEG54	69.7	316.9	701.3	1197	1061	1212	574.8	847.9	912.6	632.7	462.6	65.7	656.4	886.5	519.7	21	420.1	240.7	60.8
TEG55	52.5	217.9	239.9	519.8	619.7	551.8	294	382.5	448.4	371.5	354.1	3.3	337.8	684.3	269.8	271.9	81.5	199.8	300.5
TEG56	62.3	93.4	45.2	124.9	55.5	48.6	56.6	157.7	98.1	159.8	44.6	56.1	78.3	147.6	62.8	150.9	11.8	329.6	52.7
TEG57	33.3	219.6	68.8	28.7	37.3	66.5	21.1	38.1	32.4	27.1	39	50.6	36.5	30.7	53.2	18.3	56.1	15.1	6.1
TEG58	13.2	3.4	5.4	26	12	1	8.4	7.7	2.7	4.5	3.5	21.8	8	14.9	3.2	6.7	14.6	22.3	16.7
TEG59	20.6	68.3	184.9	222.7	102	49.2	140.5	121.9	115.7	65.1	183.2	4.2	116.5	47.6	166.4	92	108.2	36.3	119.8
TEG60	35	59.2	34.4	16.5	23.8	6.4	28.9	30.1	24.8	20.4	27.9	64.9	8.4	27.5	27.7	9.3	3.2	19.9	57.7
TEG61	4.8	3.9	7.6	5.2	4.3	3.6	11.5	4.5	3.1	5.1	5.9	7.2	5.1	7.4	5	202.4	2.3	3.2	6.3
TEG62	77.9								60.6	77.1	78.1					358.7	2455	230.5	
TEG63	29.1	32.6	22.7	16.7	17.7	30.1	16	16.6	34.9	25.2	28.9	45.1	29.6	29.6	28.9	28.8	51.7	30.4	35.8
TEG64	10.2	10.9	47.5	18.3	28.3	59.8	9.3	32.6	19.3	24.1	19.5	5.8	10.2	5.1	9.3	43.9	184	8.8	41.8

表4

番号	肺小細胞肺癌 1	肺小細胞肺癌 2	肺小細胞肺癌 3	肺小細胞肺癌 4	肺小細胞肺癌 5	肺小細胞肺癌 6	肺小細胞肺癌 7	肺小細胞肺癌 8	肺小細胞肺癌 9	肺小細胞肺癌 10	肺小細胞肺癌 11	肺小細胞肺癌 12	肺小細胞肺癌 13	肺小細胞肺癌 14	肺小細胞肺癌 15	肺小細胞肺癌 16	肺小細胞肺癌 17
TEG1	3.7	4.4	13.4	19.5	3.5	31.6	4	9.3	23.2	2	48.5	5.4	2.3	5.2	2.5	12.7	1.7
TEG2	49.9	47.4	111.8	35.7	3.1	13.4	231.8	1.2	428.3	290.7	47.1	86.4	201.4	1000	194.4	384.6	1017
TEG3	58.7	47.6	77.9	74.1	38.2	100.7	14.2	30.5	57.9	121.2	40.3	104.2	162.2	296	59.9	115.6	329.7
TEG4	8.4	16.9	12.3	13.1	9.1	18.8	13.7	2.4	1.6	8.5	10.2	8.8	6.6	20.6	19.7	9.5	4.9
TEG5	24	0.7	22.3	41.1	2.3	1.3	6.5	12.5	8.5	6.7	6.6	20.4	15	9.5	9.8	6.3	18.4
TEG6	45.8	55.7	46.9	19.1	57.3	8.7	38.6	38.9	248.4	15.2	14	19.4	34.1	24.2	693.1	1.1	10.8
TEG7	875.1	767.9	727	562.7	1360	1276	776.1	1122	528.3	1357	803.3	1056	1122	1506	1453	737	773.1
TEG8	34.3	1.4	4.5	26.5	2.8	3	2.3	4.5	2.4	2.6	1.2	1	2.5	5.4	5	4	0.9
TEG9	18	30.6	29.6	12.3	19.5	26.5	15.1	6.2	10.6	56.2	6.1	32.9	46.2	64.1	8.5	52.2	101.9
TEG10	455	135.7	37.3	408.1	56.2	4340	29.8	35.8	34.7	33.1	10	298.6	458.4	948	1157	217.3	627.3
TEG11	221.9	1359	71.7	517.3	457.3	483	472.3	301.5	387.8	210.7	163.2	110.7	1211	425.5	343.5	2897	725.8
TEG12	43.3	9.2	4.1	24.4	15.6	13.1	30.6	33.2	11.1	40.3	2	6.3	25.5	29.2	12.1	11.1	97.7
TEG13	64.9	11.9	11.4	5.2	12.6	8.4	22	6.9	4.7	8.9	13.2	7.1	8.4	21.9	16.2	5.1	15.6
TEG14	667.4	1026	842.2	1322	1192	1229	912.9	776.5	665.8	2045	1404	387.7	562.1	522.3	657.9	633.3	338.9
TEG15	120.5	14.5	73.7	55.5	49.2	25.1	89.6	169.1	356.3	36.6	112	7.1	9.1	41.4	204.1	0.9	21.6
TEG16	80.9	855.6	122.8	188.5	113.6	39.4	120.5	166.2	57.7	70.8	42	0.9	5.7	66.8	53.1	25.3	12.4
TEG17	3.2	44.7	75.3	19.7	2.8	53	3	5.4	1	15.1	72.9	225.2	104.8	44.5	30.4	83.4	77.6
TEG18	39.6	7.1	39.9	129.8	23.8	63.1	22.6	77.3	90.4	140.3	34.4	49.3	137.8	325.4	40.5	68.1	189.7
TEG19	104.1	172.1	169.1	158.2	80.9	212.3	231.7	116.3	118.9	4.8	82.1	190.7	41.8	27.6	72.4	53.4	15.9
TEG20	3.8	1.9	1.8	10.2	3.6	1.2	3.9	1.9	15.9	1.1	7.3	39.4	5.4	4.5	18.1	20.5	48.1
TEG21	10	9.2	5.7	2.9	2.6	8.9	5.4	7.2	2	3.4	7.4	6.4	13.4	16.5	7.4	3.6	14.6
TEG22	86.8	63.5	60.4	45.2	180.4	42.6	94	68.8	60.8	43.3	25.5	28.2	98.9	17	32.5	68.9	62.6
TEG23	8.7	1.1	1.3	22.4	1.9	23.1	8.8	0.7	7.4	1.1	4.5	2.5	8.4	1.5	11.5	19.1	8
TEG24	153.1	1087	45.9	22.1	735.3	27.5	23.6	35.4	1062	263.4	9.4	8.7	1.3	1.5	14.7	7.6	20.3
TEG25	34.7	18	79.3	43.1	8.7	16.7	142.9	13.3	77.7	13.1	11.7	0.5	31.3	112.9	0.7	30.1	6
TEG26	19.2	2.7	18.3	20.7	30.7	28.7	20.7	29.8	8.9	14.1	13	3.3	32.5	2.6	5.5	11.8	1.1
TEG27	77.4	8.6	45	100	17.6	67.3	292.9	142.3	27.8	54.7	221.3	39.4	44.1	40.6	32.4	86.3	66
TEG28	1.5	20.5	25.7	45.3	59.1	38.2	167.4	80.5	81.1	91.9	76.3	102.5	4.2	51.2	116.5	75.2	33.8
TEG29	78.5	16.9	0.6	0.7	1.9	0.8	79.9	20.1	20.4	512.7	103.5	16	77.6	204.9	183.8	101.5	31.1
TEG30	85.3	169.6	5.1	34	242.9	155	145.2	338.2	19	13.1	124	39.7	27.7	151.6	41.4	115.7	51.3
TEG31	15.5	5.4	7.3	20.6	3.4	3.9	3	3.2	5	24.2	17.2	2.3	27.7	31.3	3.6	14.5	9.8
TEG32	38.9	25.3	1.4	6.3	179.6	26.9	37.5	22.9	114.5	74.4	27.3	664.5	3.5	4.2	160.6	8.5	811.5
TEG33	54.4	41.7	36	65.4	41.6	18	39	23.5	39	19.1	33	46.3	14.7	53.1	45.2	25.4	5.5
TEG34	44.9	55.7	98.1	86.3	41.6	53.5	80.1	55.5	158.2	105.5	110	177.5	261.7	191.4	81	58.2	155.9
TEG35	2.3	13.1	31.2	4.8	34.9	1.2	1	2.4	23.6	2.7	0.9	55.8	129	3.2	0.9	0.7	153.5
TEG36	2.8	2.3	1	8.7	1.8	6.9	18.5	4.9	17.3	0.9	5.6	24.5	2	15.1	0.7	2	12.2
TEG37	5.2	16.3	12.3	7.7	42.5	40.7	2	61	25.5	8.8	76.8	48.2	2.6	101.7	1.9	121	57.3
TEG38	28	6.7	47.3	906.4	117.2	224.5	3.6	56.1	317.6	382	96.2	287.7	915	1308	173	331.3	1125
TEG39	43.8	80.1	15.6	45.8	44.4	40.5	41.1	31.8	20.6	20.9	5.3	24	66.7	27.8	34.7	174.1	32.4
TEG40	35.4	2.7	67.5	160.4	137	49.1	78.5	127.7	271	127.7	208.7	290.4	148.5	272.2	2277	229.8	263.4
TEG41	41.2	18.4	17.4	1.5	3.3	15.6	24.3	6.2	7.7	27.7	35.5	63.6	16.7	5.8	12.3	9.7	7.1
TEG42	5124	2702	5147	7568	3703	1016	2857	9793	8120	1220	2572	224.8	1238	227.6	1359	1205	1181
TEG43	17.7	100.1	21.4	81.1	216	93.4	97.6	14.5	126.7	81.6	83.4	27.5	139.6	37	81	347.7	83.5
TEG44	169.1	398.1	216.4	279	5.4	88.5	217.3	227.4	119	352.9	272.3	7.2	68	73.9	67.5	62.5	85.2
TEG45	576.4	1377	196.8	1091	1236	1573	911.3	126.4	922.9	317	45.5	127.6	174.6	91.8	119.5	287.7	150.7
TEG46	28.7	22.2	39.7	27.7	20.7	38.9	31.3	7.2	24.7	23.8	92.6	70.3	27.2	40.8	26.9	32.3	9.9
TEG47	23.9	32.8	1	11.2	23.7	36.4	15.8	38.1	306.6	40.4	14.7	27.4	109.2	15.3	109.8	898.5	6.6
TEG48	30.8	15.4	24.8	25	62.9	41.3	36	67.7	110.3	57.1	52.2	183.3	34.7	49.1	165.1	61.5	64.1
TEG49	249.5	332.5	345.8	342.6	411.7	486.8	368.1	313.3	389.1	425.4	244.9	1056	401.8	378.8	518.8	434.6	558.9
TEG50	6.2	11.2	29.9	3.5	21	17.7	80.1	38.6	3	30.5	73	55.1	17.9	39	54.6	38.9	12.4
TEG51	357.8	954.4	708.5	450.9	860.5	579.8	394.3	851	397.3	744.5	390	271.2	337.4	520.9	417.6	252.4	231.8
TEG52	37.7	6.2	27.6	142.4	7.4	8	348.5	16.5	9.7	19	46.9	1048	16.1	38.3	231.1	14.7	15.9
TEG53	37.8	17.1	44.8	25.7	36.9	8.5	35.5	30.5	32.8	18.5	12.6	16.6	51.1	5.1	69.5	47.3	3.6
TEG54	5.7	41.6	157.5	103.9	513.7	113.5	70.7	236.4	908.8	711.3	864.1	4	123.8	302.6	72.3	116.3	295.1
TEG55	50.3	32.1	23.4	59.7	224.2	71.1	83.1	96.1	91.5	208.9	293	574.2	73.2	139.4	123.6	65.4	48.2
TEG56	5	268.5	31.5	168.7	433.9	43.4	153.9	24.7	51.3	32.8	11.7	3.5	373.8	58.3	29.5	1102	104.7
TEG57	1.4	17.6	6	49	105.8	38.5	35.8	271.7	233.7	101.6	90.6	43	71.8	67.4	418.8	64.9	15
TEG58	36.3	1.9	13.2	8.8	11.2	2.2	14.3	3.3	22.6	8.8	5.8	20.5	4.3	17.3	5.5	2	128
TEG59	740.8	763.7	1562	514.2	726.6	722.3	806.7	1279	353.5	1412	617.5	454.7	354.1	922.7	710	328.3	299
TEG60	54	67.4	47.4	1418	21.4	243.9	493.2	149.9	58.9	32.5	111.8	2.6	42.1	16.3	40.8	23.7	27
TEG61	2.6	2.6	1.1	1.1	2.7	3.3	2.1	2.6	2.8	1.4	0.7	2.5	3.7	2	3	0.5	1.4
TEG62	27.3	9.1	10.9	52.6	17.8	12.3	16.1	14.6	14.8	13.3	9.8	23.7	21.8	28	23	14.5	10.2
TEG63	44.3	15.5	27.3	23.9	24.2	5	26.8	4.1	34.7	24.4	7.5	37.6	6.7	16	28.9	19.8	32.6
TEG64	15.6	7.4	6.4	37.1	21.2	85.1	34	3.3	29.1	14.4	112.9	30.1	46.2	31	32.5	77.4	5.9

表4

番号	肺小細胞肺癌18	肺小細胞肺癌19	肺小細胞肺癌20	肺小細胞肺癌21	肺小細胞肺癌22	肺癌1	肺癌2	肺癌3	肺癌4	肺癌5	肺癌6	肺癌7	肺癌8	肺癌9	肺癌10	肺癌11	肺癌12
TEG1	3.5	3.5	3.3	51.9	3.4	56.4	83.2	64.6	10.1	10.2	13.1	7.9	9.4	6.6	8.7	13.6	5.6
TEG2	85.5	866.4	273.9	28.5	460.8	7.6	7.6	14.8	84.6	103.7	24.3	3.7	24.3	14.3	41.4	209.5	43.8
TEG3	196.2	108	241.8	81.8	144.8	40.2	123.6	72.1	32.9	60	93.7	39.4	61.3	254.7	142.8	102.4	46.4
TEG4	3.1	10.2	1.5	0.5	23.4	8	21.6	10.6	35.2	13.5	28.1	23	17.4	8.6	52.8	28.1	18.3
TEG5	3.6	1.4	1.6	14.8	15.4	19.3	30.4	19.5	57.9	31	24.7	37.3	4.9	33.3	31.7	32.6	20.1
TEG6	27	27.8	28.4	8.1	37.7	60.7	11.4	57.9	81.5	53.9	63.8	71.5	78.3	75.3	66.9	38.2	89.8
TEG7	2744	659.2	1021	220.8	1304	624.8	384.3	597.7	300.2	596.9	328.6	497.5	161.4	360.7	340.7	331.1	108.6
TEG8	4.8	1.2	2.1	8.4	7.9	14.7	19.8	10.9	31	27.6	21.5	23.2	20.6	6.9	10.1	17.8	22
TEG9	22.8	15.1	3.7	29.5	50.6	29.9	234.4	20.6	25.4	21.8	37.4	267.9	176.2	187.5	206.7	70.9	74.3
TEG10	211.3	851.8	115.5	179	61.3	47.9	136	47.9	10.9	231.9	125.4	42.1	118.5	152.3	68	72.7	51
TEG11	276	393.6	548.6	604.3	369.7	411.3	1276	414.7	44.6	141.8	847.8	338	674.6	1533	1582	973.6	279.3
TEG12	52.1	12.5	31.4	8.2	27.4	14.7	17.3	26.2	9.8	28	17.2	18.3	20.5	28.2	17	20.7	10.3
TEG13	5.6	3.7	16.7	17.1	19.7	15.2	25.2	5.1	24.6	19.8	21.2	9.8	27.9	11.5	18.1	15.3	13.5
TEG14	524.7	508.2	861.9	381.2	923.8	81.1	89	97.9	48.4	71.4	67.4	111.3	15.2	89.3	98.6	135.9	3.2
TEG15	6.7	4.7	7.2	65.9	58.2	2.7	88.9	5.8	43.3	48.5	21.6	68.7	60.5	78.1	44.6	74.9	73.4
TEG16	38.8	0.4	7.6	1.2	10.3	5.4	14.2	5.4	5.1	6	10	7.2	5.6	127.2	10.6	5.7	7.2
TEG17	69.2	28.2	127.6	166.3	9.3	4.7	2.9	21.2	93.1	66.4	18.1	6.5	77.3	3.4	50	27.3	58.5
TEG18	160.9	243.1	321.3	270.5	148.8	680.1	484.1	80.2	14.4	63.1	472.8	140.7	671.8	292.2	1607	142.8	57.8
TEG19	131.1	277	19.9	118.2	21.4	1.8	2.2	101.5	7.5	2.9	4.6	2.4	6.2	4	2.5	111.7	6.7
TEG20	2.3	12.5	8.5	18.3	1.5	11.5	10	10.6	11.7	11.6	11.4	7.4	13.6	53.1	6.6	64.3	12.5
TEG21	3.6	4.8	11.9	13.8	3.4	7.3	12.2	3.1	10.8	10.1	11.9	7.1	17.4	15.2	19	16.4	7.2
TEG22	68.1	46.9	57.2	43.4	83.4	89	72.4	41.6	54.5	59.3	63.8	43.8	95.9	55.5	51.1	45.5	35
TEG23	412.2	35	21	0.5	30.1	7.5	18.4	3.7	21.7	18.7	17.6	24.4	50.2	23.7	23.3	22.7	26.3
TEG24	1.7	3.2	4.1	7.4	19.7	33	12	12.5	61.8	3.9	6.9	16.6	15.9	28.1	20.7	110.8	26.3
TEG25	7.9	856	52.8	13.2	14.3	19.7	63.6	8.3	59.7	80.7	85.8	13.1	599.6	12.9	19.5	33.8	45.4
TEG26	1.4	11.6	4.3	8.9	21.1	31.6	61.6	82.9	295.7	142.6	34.9	34.1	37.5	138.2	129.4	74.3	72.5
TEG27	44.7	11.3	36.6	56.8	13.1	92.8	136.1	47.8	32.6	60.6	45.2	63.7	5.4	42.5	46.1	50.8	18.9
TEG28	17.9	26.3	48.2	10.3	22	80.2	108.9	198	85.3	320.3	54.6	141.8	56.1	61	127	164.4	82.1
TEG29	233.1	8.4	131.8	446.5	63.9	11.9	23.2	111.4	1.3	0.3	2.7	496.7	80.4	92.3	122.9	17.5	9.9
TEG30	67.9	32.2	9.3	42.6	145.6	30.1	307.8	51.1	10.1	52.5	220.4	105.9	91.3	172.2	81.7	264.9	35.7
TEG31	17.8	17.6	3.8	94.9	15.7	71.8	17.6	191.4	17.3	15.1	83	6.8	13	42.1	10.8	123.1	12.8
TEG32	20.4	10.1	4.3	99.8	16.3	1099	678.1	434.7	298.9	357.7	158.7	851.7	542.1	603.7	365.8	1524	754
TEG33	28	4	3.8	37.2	4.5	121.4	149.4	141.4	199.9	166.4	142.4	119.8	173.9	108.1	123.9	131.9	127.3
TEG34	246.1	145.6	86.3	134.6	189.4	429.1	258.2	212.2	237.6	337.5	150.9	424.2	500.5	192.1	535.3	214.9	236.7
TEG35	264.7	3.1	1	3.1	54.5	2.6	2.6	3.1	2	335.9	3.5	2.5	3	1.2	2.4	2.8	1.6
TEG36	1.8	13.5	0.8	13.1	11.7	53.6	97.2	49.4	198.6	274.3	60.8	36.8	90.2	138	57.1	79.3	106.8
TEG37	15.3	93.8	53.4	40.3	1.7	101.9	65.2	71.2	184.4	11.2	35.6	58.7	41.5	63.7	48.2	54.7	59
TEG38	1101	2124	1106	871.1	548.6	3455	3398	606.2	212.9	1687	4892	2485	4082	2148	3866	2351	898
TEG39	47.3	20.3	41.9	93.3	44	222	287.3	210.7	1982	513.9	379.9	537.9	176.3	422.7	859.1	199.8	1050
TEG40	154.5	161.8	216.7	147.9	248.6	255.1	521.1	373	538	502.1	311.5	465.5	468.4	349.2	149.9	605.7	466.4
TEG41	29	24.4	16.7	25.4	3.9	179.8	89.1	85.8	153.4	377.6	75.7	113.1	71.8	140.6	97	156	38.7
TEG42	1759	666.7	582.9	850.4	637.9	797.9	511.9	725.9	928.1	1052	361.5	1671	1923	671	716.5	341.8	736.2
TEG43	55.4	13.5	98.7	108.9	65.2	152	697.5	80.7	24.9	24.6	321.8	24.5	118.5	248.8	368.1	401.7	1357
TEG44	24.4	5.6	278	18.7	191.5	2.7	2.8	3.2	3.2	4.2	3.1	3.6	6.5	3.5	2.7	2.2	3.6
TEG45	188.9	204.5	237.7	245.5	314.9	48.5	123.2	78.1	23.4	55.3	290.1	116.7	95.9	215	220.2	117.5	46.4
TEG46	17.1	15.1	18.1	25.1	34.5	25.7	46.9	22.8	12.3	42.2	14.2	14.9	33.1	31.4	19.4	36.4	45.9
TEG47	9.5	20.2	0.6	2.1	11.1	2.8	52.1	53.1	4.4	3.6	137.4	2.9	61	41.2	21.6	28.7	10.9
TEG48	39.5	29.3	42	163	65.4	135.4	257.4	316.4	109.9	415.3	128.1	393.5	198	168.4	216	239.2	274.2
TEG49	492.7	509.6	462.7	477.7	323.5	355.6	675.3	754	421.9	835	323.8	552.7	349.6	472.1	603.5	462.9	610.7
TEG50	17.2	41.5	25.9	31.6	59.3	78.7	123.1	168.1	253.1	139.6	53.6	184.3	85.4	105.7	70	87.9	202.7
TEG51	465.3	128	319.3	210.7	468	340.6	237.3	415	147.2	182.8	98.9	282.4	98.4	290.2	276	539.1	46.9
TEG52	158.4	7.9	31.2	127.8	37.4	460.8	524.9	252.9	14.1	6.5	881.5	432.1	29.4	584	154.4	137.4	65.1
TEG53	16.6	14.6	27.5	7.1	27.6	103.6	141.6	94.1	9.5	39.7	73.8	62.9	48.4	144.3	32	90.7	9.5
TEG54	109.7	322	129	97.2	194.3	25.2	34.2	2.4	165	192.9	1.7	31.1	44.4	13.1	27.6	27.7	37
TEG55	6.8	159.5	24	54.5	8.4	800.1	472.9	669.8	411.9	392.2	318.3	604.2	436.5	331	426	244.4	200.9
TEG56	47.1	94.7	134.1	127.6	31.4	142.7	94.1	67.4	51.6	63	207.8	51.5	345.8	153.2	371.7	70.9	190
TEG57	2.6	118.8	35.9	27.8	13.3	25.9	38.5	5.8	26.9	9.5	5.1	34.4	33.3	11.8	17.2	17.1	8.4
TEG58	12.7	25.8	7.8	6.6	13.9	16.3	13.9	20.9	6.6	13.9	32	9.3	29.6	16.5	13	28	11
TEG59	1023	515.7	271.8	364.7	375.2	337.2	561.8	688.7	117.2	353.2	185.3	527.3	69.7	515.5	425	985.1	79.8
TEG60	9.6	12.1	1.4	15.2	20.8	38.8	30.9	28.1	52.7	84.8	26.4	27.1	13.7	8.9	27	50.3	20.6
TEG61	8.9	2.4	0.8	10.1	1	3.2	4.6	229.9	2.7	1.9	7.7	5.9	4.8	5.3	5	6.3	4.5
TEG62	13	9.4	23	154.3	42.2	216.9	110.7	148.8	189.5	44.9	168.1	232.3	36.8	83.4	128.9	210.9	176.5
TEG63	5.9	1.8	12.6	21.8	32.7	31.7	35.2	60.1	29.5	32.6	65.5	35.3	32	45.5	25.2	47	35.4
TEG64	8.5	3.6	48.6	31.2	26.5	7	6	4.5	12	44.9	9.7	12.4	7.6	12.9	12.4	42.1	20.2

表4

番号	脾癌1 3	脾癌1 4	脾癌1 5	脾癌1 6	脾癌1 7	脾癌1 8	脾癌1 9	脾癌2 0	脾癌2 1	脾癌2 2	脾癌2 3	脾癌2 4	脾癌2 5	脾癌2 6	脾癌2 7
TEG1	94	8.9	25.4	111	8.5	3.7	44.8	5.6	59.1	143.6	103	61	195.4	218.7	43.4
TEG2	16.5	35.5	9.1	7.8	10	11.6	533.3	1.3	30.2	87.7	19.1	35.5	33.9	22.9	5.8
TEG3	104	79.1	51.3	258.5	170	45.9	18.3	54.3	14.5	42.6	37	50	83.2	35.8	45.3
TEG4	67.2	19.8	14.7	11.9	14.2	14.4	14.7	14.8	10.4	12.3	7.1	8.5	12.9	24.9	10.8
TEG5	12	36.9	33.2	28.4	56	15.9	20.1	32.3	13.9	3	36	20.4	23.2	26.9	29.3
TEG6	45.2	91.4	68.2	43.2	46.5	58	84.5	56.1	42.1	30.1	31.1	53.7	72.1	10.2	68.9
TEG7	255	775.5	67.7	388.5	401.2	677.6	502.5	421.1	656.4	511.9	470.4	226.7	221.1	360.8	95.7
TEG8	17.3	94	13.7	24	36.5	19.6	17.6	6.5	11.5	2.7	4.2	4.8	5.5	21.5	10.8
TEG9	122	103	431	67.2	265	108.9	180.2	59.6	141.4	183.9	78.9	68.8	216.7	353.4	427.8
TEG10	56.3	37.5	43.4	135.2	35	20.7	10.4	36.2	66.9	30.7	20.9	30	48.6	57.7	19.2
TEG11	931.4	168	125.4	647.2	1786	646.5	26.4	2369	819	1724	551.3	1336	685.6	908.3	185.8
TEG12	11.6	33.1	5.2	18.3	7.8	14.2	12.9	21.9	2.5	11.4	19	7.3	13.9	15.2	8.8
TEG13	29.8	17.2	4.8	4.9	5.6	12.4	11.5	42.1	9.3	10.7	8.2	9.6	8.9	21.1	23.6
TEG14	65.5	209.4	5.4	90.3	12.8	26.7	59.4	29.8	12.7	25.1	34.1	19.1	14.2	21	4.6
TEG15	43.1	159.7	13.6	27.5	50.5	50.2	120.7	49.5	80.8	29.6	22.5	71.9	31.6	24.6	19.8
TEG16	5.6	6.9	5.7	10.1	23.9	2.4	4.9	5.9	2.5	3.9	4.4	3.9	41.7	8.5	5.5
TEG17	6.6	22.8	16	67.1	50	24.7	91	19.8	31.7	2.5	67.2	54	5.3	37.7	10.2
TEG18	108.1	230.9	217	737.1	833.7	725.6	201	197.8	594.3	388.4	67.3	239.6	21.4	113.8	103.6
TEG19	5.3	5.2	18.3	4.8	159.2	3.3	2	3.5	3	3.1	21.1	22.2	46.1	9	34.8
TEG20	29.5	12.3	14.7	150.4	166.1	40.2	35	35.6	67.1	25.5	11.4	36.9	28	10.1	27.1
TEG21	15.1	8.7	3.1	32.3	9.5	2	1.8	11.2	1.4	5.4	10.3	3.2	8.6	2.4	9.8
TEG22	91.4	66.4	70.7	84.6	60.3	27.6	33.7	24.3	26.6	29.6	18.3	22.7	37.1	42.7	38.4
TEG23	22.8	18.5	21.8	20.9	18.2	16.1	2.8	14.1	14.6	2	2	1.5	14.4	5.3	6.6
TEG24	39	32.9	27.8	18.1	11.4	12.1	70.8	30.8	26	8.2	19.3	1.9	22	15	28
TEG25	27.6	469.7	35.3	20.8	35	19.8	54.4	8.4	24.9	10.1	20.8	11.3	26.3	10.8	2
TEG26	134.4	89.6	56.1	403.7	64	305.2	22.8	53.7	36.6	47.7	646	21.8	46.4	130.5	56
TEG27	44.1	2.5	31.1	33.4	57.3	14.9	53.4	26.6	35.1	26.1	44.4	39.5	26.7	71.8	66.9
TEG28	93.1	60.1	40.4	140.4	207.8	217.7	130	58.5	84.9	213.2	229.1	119	173.6	223	105.1
TEG29	159.9	12.1	92.6	0.9	6.9	6.5	1.1	20.5	10.6	20.6	6.9	10.5	15.3	1.1	11.5
TEG30	42.2	42.8	26.4	33.9	10.6	33.7	149.8	43	467.6	41.5	33.3	27.1	409.3	65.9	37.5
TEG31	94.7	14.5	40.5	17.5	167.3	170.6	10.1	218.3	64.6	11.7	440.6	15.6	592.3	11.4	50.3
TEG32	365.5	1140	119.7	2518	286.8	347.2	819.2	260.5	962.9	467.3	530.8	315.6	345.4	231.8	155
TEG33	150.2	136.8	170	149.7	133.8	105.5	117.6	112.2	96.1	109.9	91.7	89.7	85.8	81.6	110.9
TEG34	263.9	341.3	79.4	449.6	149.1	254.6	272.2	61.1	109.4	116.3	214.9	148	264.2	455.4	56.4
TEG35	1.6	60.1	3.4	1.5	2.1	3.3	1.9	1.7	2.5	1.8	1.3	2	2.2	3.8	3.4
TEG36	80.9	6.5	31.5	154.5	454.6	359.7	656.7	127	481.7	221.5	315.8	27.7	57	50.3	3.6
TEG37	69	1.6	85.9	191.6	247.3	59.8	121	189.2	20	60.3	96.4	47.1	135.3	128.1	70.2
TEG38	1415	2198	2109	2654	7348	8196	2388	5458	8096	6858	2328	4897	1018	3735	1340
TEG39	551.8	83.4	154.8	363.7	479.2	1840	127.8	565.5	209	345.6	810.7	205.4	275.1	385.1	278.3
TEG40	818.3	301.3	419.8	344.7	331.6	416.8	913.7	513.4	528.4	195.9	346	250.4	300.4	337.1	637.9
TEG41	201.3	111.1	86.2	184	132.5	189.1	82.3	71.3	260.5	130.4	339.3	70.7	111.3	188.1	41.6
TEG42	752.3	608.1	817.7	864.9	505.5	347.7	949.8	208.4	329.2	293.8	449.2	616.4	182	484.3	515.6
TEG43	108.4	31.3	24.4	185.7	66	64.4	234.4	811.7	288.3	253.1	436	214.1	53.8	49.6	25.5
TEG44	2.8	1.9	44.6	3.4	1.8	2.7	3.2	10.6	1.4	6	2.4	1.5	2.4	20.9	27.5
TEG45	53.5	80.3	67	146.2	85.6	24.5	10.7	78.5	97.6	29.3	75.2	107.3	74.5	139.3	83.1
TEG46	16.5	38.5	6.3	30.9	37.6	25.8	42.7	35.4	18.3	30.8	13	57.9	28.4	18.9	19
TEG47	25.8	2.5	11.8	203.1	129.7	24.3	39.4	126.4	19.6	54.6	92.5	58.9	38.5	250.5	3.6
TEG48	305.5	163.2	60.4	64.4	327.7	191.4	253.2	294.9	240.7	378.3	295.8	208.2	142.2	361.7	41.5
TEG49	289.5	463.9	382.2	245	162.3	188.5	439	229.4	194.3	274.1	343.6	246.7	252.2	285.9	130.2
TEG50	97.5	132.7	75.3	222.7	276.7	334	538.3	115.4	133.4	114.2	129.1	76.2	153.2	81.7	99
TEG51	310	200.9	10.5	125	90.1	123.3	52	176.6	91.9	179	47.1	62.8	69.2	49.4	5.5
TEG52	249.1	71.3	12.3	219.7	769	210.9	251.6	252	1128	236.4	772.2	211.6	274.9	1141	7.3
TEG53	67.7	6.9	54.8	30.6	44.6	18	23.2	104	36.4	11.5	35.3	24.2	33	50.2	27
TEG54	146.6	2.1	86	29.4	58.7	33.1	175.4	90.6	80.9	174.9	135.9	27.9	58.6	194.5	163.6
TEG55	586.8	228.8	228.6	455.8	645.7	890.2	796	374.7	469.6	634.5	1066	167.1	539.2	756.3	162.7
TEG56	128.2	124.6	443.2	290.9	257.3	217.9	5.3	976.2	294.4	160.7	546.2	839.1	574.4	122.6	363.6
TEG57	8.4	32.1	37.2	44.9	46.2	19.6	75.3	7.6	36.1	43.9	21.2	37.8	33.5	73.3	82
TEG58	24.7	24	13.6	14.4	8.9	5	8.3	13.4	2.8	2.9	19.4	13.3	11.3	8.6	40.1
TEG59	467.3	906.8	70	369.5	351.9	479.5	355.6	152.6	266.9	332.8	211.1	132.9	86.8	217.2	32
TEG60	34.4	50	29.4	33	18.5	20.4	8.1	40.9	37.6	32.2	27.9	25.3	24.2	8.6	3.3
TEG61	2.7	5.4	2.9	5.2	88.7	2.1	3.6	6	1.2	2.2	256.1	3.7	3.7	3.9	3.9
TEG62	196.1	562.2	51	144.3	164.7	249.9	40.1	75	92.6	157.2	143.5	67.5	18	82.2	24
TEG63	33.3	7.1	62.3	33.2	27.3	25.9	33.4	24	13.5	11.4	13.3	16.7	19.6	15.4	35.9
TEG64	11	15.2	11.5	48.8	38.9	54.6	27.2	17.3	5.7	36	30.2	14.1	41	4.6	6.1

実施例 2

RT-PCR を用いた発現亢進頻度の確認

上記の Gene chip 解析では各種摘出癌組織より調製した RNA をまとめて解析した点、ならびに Gene chip 解析の結果を確認するために、個々の癌サンプル
5 ならびに非癌部の正常組織における各遺伝子の mRNA の発現量を RT-PCR 法により解析し、発現亢進の程度、ならびに発現亢進頻度を検討した。

2.1. 各種癌組織からの一本鎖 cDNA の調製

各種ヒト癌組織、ならびに正常組織より以下のようにして PCR の際の鋳型 DNA として用いる一本鎖 cDNA を調製した。

- 10 すなわち、肺腺癌に関しては肺腺癌組織 12 例ならびに正常肺組織 4 例より、ヒト大腸癌に関しては 10 例のヒト大腸癌組織ならびに同摘出組織中の非癌部の正常大腸組織より、ヒト胃癌に関しては 12 例のヒト胃癌摘出組織、ならびに同摘出組織中の非癌部の正常胃組織より、ならびにヒト肝癌に関しては 9 例のヒト摘出肝癌組織ならびに同摘出組織中の非癌部よりそれぞれ全 RNA を上記と同
15 様の方法を用いて調製した後、全 RNA より逆転写酵素 SuperscriptII (GIBCO BRL 社製) を用いて一本鎖 cDNA を合成した。このようにして調製した一本鎖 cDNA は後述の PCR の際に鋳型 DNA として用いた。

2.2. RT-PCR を用いた発現解析

- 続いて、表 2 に示す各遺伝子に関して RT-PCR 法により mRNA の発現量を解
20 析した。すなわち、25 μ L の PCR 反応液は、500mM KCl, 100 mM Tris \cdot HCl(pH8.3), 20mM MgCl₂, 0.1% Gelatin、各 1.25 mM dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP)、1 μ L の一本鎖 cDNA、5 pmole ずつの各遺伝子に特異的なセンスプライマー、アンチセンスプライマーのセット、0.75 μ L の SYBR Green I (1000 倍希釈溶液、宝酒造社製)、0.25 μ L の recombinant Taq polymerase Mix
25 (FG Pluthero, Rapid purification of high-activity Taq DNA polymerase, Nucl. Acids. Res. 1993 21: 4850-4851.) を含むように調製した後、初めに 94 $^{\circ}$ C で 3 分間一次変性を行い、94 $^{\circ}$ C で 15 秒、57 $^{\circ}$ C で 15 秒、72 $^{\circ}$ C で 30 秒からなるサイクルを 30 回行なった。各遺伝子の RT-PCR に用いたプライマーは表 5 に示すものをそれぞれデザインし解析に用いた。
30 また、個々の RNA 中のヒト β -アクチン遺伝子発現量もヒト β -アクチンに特異的なセンスプライマー (配列番号 2 5 2 :

AGAAGGAGATCACTGCCCTGGCACC) ならびにアンチセンスプライマー
(配列番号 2 5 3 : CCTGCTTGCTGATCCACATCTGCTG) を用い上記と同様に解析を行った。

表5

センスプライマー					アンチプライマー					
番号	プローブID	GenBank参考配列	名称	位置	配列	配列番号	名称	位置	配列	配列番号
TEG1	226973	NM_080607	AT868	1505-1525	GGATTCTCTGCCCTGTGCACAC	124	AT869	1661-1680	CTTGGCACAGGACCCCAAGAG	125
TEG2	229215	AI393930	LS275	340-362	CGGAGGGGAGAGGATTTCTAAG	126	LS276	218-241	GGTCCAGTGCATCTTTATTACGCC	127
TEG3	239979	BE645480	LS291	356-377	GGGATTAGGAATATGGGCTCTG	128	LS292	264-286	AATGAGGAAACTGAGGCATAAAG	129
TEG4	244553	AA447317	LS309	72-93	CATCACATCATTTACGCCCCAC.	130	LS310	195-218	CCCTTTTTTGTCCAGCTTACTC	131
TEG5	242345	A1217375	LS301	315-336	ATGTGCTGCCACTACCTCATC	132	LS302	152-171	GCCACTGAACCAAAATCGGG	133
TEG6	228649	AB062438	LS501	161-180	ACTGCACAGGCACAGGGAT	134	LS502	251-270	GCCCCGCTCCAAACATCACT	135
TEG7	226936	AL832235	LS434	367-389	TTCTGCCCTGAAGAAGCGTCATAC	136	LS435	467-490	GCCATCCTCTCTGTCAAGTACCAG	137
TEG8	238383	BF825703	LS762	345-372	GCGCATTTTGAAGAAGTTGGGTACT	138	LS763	433-456	GAATTCGTGGTGGCATGCCCTTCT	139
TEG9	232593	AL389981	LS426	1310-1333	AACCCCTCTTTCTGTCCATGCCAG	140	LS427	1437-1460	TCCTCAATACCCAGGAGGTACAGG	141
TEG10	242881	BC017398	LS547	107-128	GCAGTCTTGGATGATGGGTCC	142	LS548	283-306	AAGGAGTTAGCAGCAGCCTAGTTG	143
TEG11	227140	AI343467	LS693	109-128	TTTCTATGGCATTCACGCGG	144	LS694	30-52	AGAAGCTATCAGGCGTTGCTGAA	145
TEG12	231310	BF067073	BFF	218-239	CTTCACTGCTCATTCGCTGTC	146	BFR	397-417	TGCCGTGGTAATGTGAATCGC	147
TEG13	237410	H66658	HF	53-74	AACGACGAAAGAGAAGGACCC	148	HR	142-164	GGAAAAGTTTAGACGCAGAAGGC	149
TEG14	219918	NM018123.1	ASPMF	10078-10101	AAAGTTGCAGACAAAGGCGGAAGC	150	ASPMR	10156-10180	TGGACCTACTTCGTACATCAGAGGC	151
TEG15	235845	AI380207	SPF	337-357	GACGTGGGAACGGTTTAGAG	152	SPR	462-481	AGGCTTCCAACITCCGCTGC	153
TEG16	232453	AF339813.1	AF	1158-1178	CACCTGCACTCCATAGCACAGC	154	AFR	1232-1253	TCGGAAGGGTGTGAAAGAGGAC	155
TEG17	223594	NM_032256	LS153	1455-1479	CCCTTCTTTGGTTTGCATCAGGTCT	156	LS154	1559-1584	CGTTGGGTCTTGATCAGCTTCTGTT	157
TEG18	235229	AB065686	C7TM.F	1247-1266	TGCTGTGTCATCGGTTCA	158	C7TM.R	1395-1416	CCACGGTGTAGAAGAGCGGATAC	159
TEG19	223582	NM_032119	AT864	18839-18859	GGTCACTGATAGCCGATGAGG	160	AT865	18973-18992	CTCCTGAGCTCCACGATCTG	161
TEG20	228236	NM_033409	C20054.F	1298-1322	GTTGGTCTCCATGTTCTTGCTTAAC	162	C20054.R	1480-1502	CAGCATCACCCTTGACGTAGTGA	163
TEG21	220510	NM020407	RHBGF	1355-1376	CGAGCATGAGGATAAAGCCAG	164	RHBGR	1451-1473	GTAGCAGCCAGTCAGCATCTTCG	165
TEG22	223457	NM_012133	LS563	1001-1020	TGGCAATGAAGCACCCCTCT	166	LS564	1113-1135	GGTCCACACTGCTCTCCTTCTCT	167
TEG23	229349	AL039884	LS899	454-481	TCACATCTATCAACCACCTGGCACCTA	168	LS900	398-403	GGTTCACTTTGGTCTCTAGTACGG	169
TEG24	231341	BE670584	LS307	178-197	CAAGCAATGCAATGGCTGG	170	LS308	96-119	GGATGTGCAGTGAACCTTGAAGG	171
TEG25	213880	AL524520	LS442	470-494	GCTGTGTTCTCTCTGGATAACCCAC	172	LS443	320-344	GCCATTTGGTTGGATGTATTGAAG	173
TEG26	232321	AK026404	LS756	2049-2072	CTGGGACCTTCCAAAACATTGGCT	174	LS757	2167-2191	CATTACCTGAGGCCCTCTGAATTCGG	175
TEG27	209589	AF025304	LS155	3638-3661	TCCAGGTACATATCAGCGGCACAG	176	LS156	3753-3777	CCAGATGCAGGATCAACCCCTTCTCA	177
TEG28	222155	AK021918	LS866	1574-1597	GTGCTGTGCTGGGTGCTGTGCTT	178	LS867	1723-1744	CACGTGATAGATGCTGGTCCGG	179
TEG29	230030	BC037325	AT878	2652-2675	CTTGATAATGTGGGCAAAACCCCT	180	AT879	2955-2874	GCCCGGAATCATGATGCTG	181
TEG30	231725	NM_018936	AT882	31-52	GGCCCTAGGATTGTCCACTCA	182	AT883	168-190	TCAGGACTTGCCCTTTGTTTCGG	183
TEG31	232602	XM_173052	LS79	348-367	GTCGCGCTGTGCAATTGTTGG	184	LS80	501-520	TAGGGCACCGGATCTCTAA	185
TEG32	218796	AK000123	LS285	2894-2917	CTGTGTTTGTGCTGTGAGAACATCTC	186	LS286	3034-3056	AACGCTCCCTCGAAAACCTGTAAC	187
TEG33	204213	NM_002644	AT856	2323-2344	ACAGAGACCAAAAGAACCCCAAGA	188	AT857	2488-2510	GGATCGACATGATTTCTGAAGGTG	189
TEG34	204702	NM_004289	LS277	1989-2012	TCTCCAGTGTACCCCATGATGAAG	190	LS278	2249-2271	CCCACAAAGTGTGATCTTGAAGTCC	191
TEG35	220445	NM_004909	LS269	250-272	CACGTGAGTTTCATGCTGCTG	192	LS270	352-372	TCGTGGTTTCTCTGGACATCTTC	193

表5

番号	プロ- ブID	GenBank参 考配列	センスプライマー			アンチプライマー			配列 番号
			名称	位置	配列	名称	位置	配列	
TEG36	215444	NM_007028	LS289	1358-1379	GGGCTTGGTTTGTGAGGTTCC	LS290	1677-1698	CAGGGACTTGGTTTTTCCATCAG	195
TEG37	231941	AB037780	LS118	3043-3089	CCAAGTTACGTCAAAGTCTCAGGAGC	LS119	3161-3185	TCTGAAGGGGTGAAGTTCTTGAGGG	197
TEG38	205890	NM_006398	LS450	227-250	AAGAGAAGACCATCACCCTTACCC	LS451	348-369	TGCTTTACATTGTGCCACTGAG	199
TEG39	203903	NM_014799	HEPH_F	2429-2448	CGGCCAAGGACTGGACCAGA	HEPH_R	2535-2559	ACTCCATGAGCATGCACAGAGTAGG	201
TEG40	200616	NM_014730	K0152_F	383-402	ACTGCCAATCGTCGCTTCCA	K0152_R	551-573	CGACGTGGCCATTCAATCGTACA	203
TEG41	208043	NM_014861	K0703_F	3000-3020	CGCACACGACGATGACGTTTC	K0703_R	3119-3140	GATGGACCCGACGAGGAGTAG	205
TEG42	202016	NM_002402	LS385	1985-2007	GACCAATAGCATCTGTGCCAGAG	LS386	2084-2088	TGCTTCTAACCACTGAGGTATGAGG	207
TEG43	212942	AB033025	LS381	5448-5470	TCCTAAACCAATCACCAAGAGCC	LS382	5585-5586	GAGCGTTGCTTTCCTTAAAGACC	209
TEG44	213712	BF508639	ELOVLF	90-111	AGCCTCCCTGTCTACTCCATTTC	ELOVLR	323-342	GGTAAAGTCTCACCCCTGTC	211
TEG45	213194	NM_133631	ROBF	3719-3736	GTGGAGGGAGGCGCTGGAC	ROBR	3773-3791	TTAGGCCACGTTGCTTGCCA	213
TEG46	224233	BC002535	FLJ1F	1305-1325	ATGCCACACAAGCCAGCTCAC	FLJ1R	1419-1440	CAGCAGCAGATGGGAAGAACTC	215
TEG47	208224	NM_001898	LS259	179-202	GCTATGCTTTTGACCAAGCCACC	LS260	319-341	GCCCACCTCTACGTCGAAGAAGT	217
TEG48	227804	NM_138463	AT872	283-302	TCCATTGTGTCGGGATCTG	AT873	382-401	TACCCCGCAGAGAAGCAAAC	219
TEG49	225581	NM_019051	LS505	190-211	AGCCGAGCATACACACCACC	LS506	277-296	TCCAGGGAGATGCTTGCCA	221
TEG50	225802	NM_052963	LS507	1377-1397	ATCCTACAAGCGAGGCCAACCG	LS508	1479-1498	CCTGCTCCTTCCTTGCTGG	223
TEG51	222848	NM_022145	LS561	467-488	CCGCTGAACCTCAGTCAATGGC	LS562	643-662	TGCTGTTCTATCCAACCCCG	225
TEG52	203256	NM_001793	AT854	2745-2764	TGGCGAGTTTGACTTCAGCA	AT855	2867-2887	CACGTAGGTCAGTCACAGCA	227
TEG53	229225	NM_003872	AT874	2311-2331	GTGTTGAGGGAGTGATAGGG	AT875	2509-2529	CAGACCCCTGAGGTTGCAGAA	229
TEG54	203953	NM_001306	CLD3_F	504-526	TGCACCAACTGCGTGCAGGACGA	CLD3_R	628-652	GGCACCCAGGGGTTGTAGAAGTCC	231
TEG55	201428	NM_001305	CLD4_F	582-601	TGTTGGCCGGCGTTATGGTG	CLD4_R	770-790	GGCGAGTAAGGCTTGCTGT	233
TEG56	204051	NM_003014	LS369	1298-1321	GGAGACTTCGACCTTCCTTACAGG	LS370	1456-1478	CCTACCACTATGGCTTGATGG	235
TEG57	218908	NM024083	ASPF	1339-1362	GGACTTGCAGACTTCGTGAGGAG	ASPR	1429-1450	CTGAAAGAGGGTCTCGGTGG	237
TEG58	205564	NM007003	JMF	5-28	CTTCTCTCCCTTCAATCTTCGCC	JMR	108-131	CTTCCIGACCATCTCCTCTTCTCCTC	239
TEG59	207165	NM012485	RHAMMF	2708-2731	GGTTCTTAGGCTCCATCCTGTTTG	RHAMMR	2861-2886	GCTGAGTAGACATGCAGATGACAAG	241
TEG60	212092	NM_015068	AT574	1969-1990	AGACCAAGCACACCTGGCAACG	AT575	2087-2108	ATCTTCTTGTCCGTCCTCGTCC	243
TEG61	206859	NM_002571	AT850	245-269	CCCGAGGACAACCTGGAGATCGTT	AT851	348-372	CCTCGTTCGCCACCGTATAGTTGAT	245
TEG62	223779	NM_032654	AT997	1161-1184	CAACCCACAGATCAGGGACAGGAGC	AT998	1330-1349	GGACAGTGGCGATTTCACAC	247
TEG63	205777	NM001395	DUSPF	1868-1888	GCTCTTTGTGAGTGAGGGTGG	DUSPR	2043-2063	ACAGGGGTGTGGACAGAAATG	249
TEG64	212147	AB029012.1	KIAAF	4106-4127	CAGTGGCGACGAGAAAGGAGAG	KIAAR	4309-4327	GGAGGAGCTGAGGCAATC	251
Bアクニン					AGAAGGAGATCACTGCCCTGGCACC			CCTGCTTGTGATCCACATCTGCT	253

PCR 法により増幅された産物は 1.0%アガロースゲル電気泳動後、エチジウムブロマイド染色にて確認を行う、または iCyclerQ リアルタイム PCR 解析システム (BIO-RAD 社) により mRNA 量を定量した。

TEG1 の発現解析

- 5 肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG1 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現は認められなかったのに対し、解析した 12 例の肺腺癌組織の内 10 例で明らかに TEG1 遺伝子の高発現が確認された (図 1)。

- 10 同様にして、正常肺 5 例と肺扁平上皮癌 9 例の定量的 PCR 解析を実施した。PCR の結果、TEG1 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現は認められなかったのに対し、解析した 9 例の肺扁平上皮癌組織の内 3 例で TEG1 遺伝子の発現亢進が確認された (図 7 3)。

TEG2 の発現解析

- 15 5 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA、ならびに 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG2 遺伝子の mRNA は解析した大腸癌においては 5 例中 3 例において、また胃癌においては 11 例中全てで明らかに癌部において発現の亢進が確認された (図 2、3)。

- 20

TEG3 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

- 25 PCR の結果、TEG3 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 9 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された (図 4)。

TEG4 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

- 30 PCR の結果、TEG4 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 7 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された (図 5)。

TEG5 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG5 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 7 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 6）。

5 TEG6 の発現解析

9 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA、ならびに 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

10 PCR の結果、TEG6 遺伝子の mRNA は解析した大腸癌においては 9 例中 3 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認され、また胃癌においては解析した全ての正常胃においては全く発現が認められなかったのに対し、2 例で非常に強い mRNA の発現が確認された（図 7、8）。

TEG7 の発現解析

15 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG7 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 6 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 9）。

TEG8 の発現解析

20 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG8 遺伝子の mRNA は解析した正常胃においてはほとんど発現が認められないのに対し、胃癌においては 11 例中 1 例で顕著な mRNA の発現が確認された（図 10）。

TEG9 の発現解析

25 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG9 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 6 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 11）。

TEG10 の発現解析

30 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG10遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 10 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 1 2）。

TEG11 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG11 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 10 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 1 3）。

TEG12 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG12 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 6 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認され、特に中分化型肝癌（#21、29、32）および低分化型肝癌（#22、111、115）において顕著な発現亢進が認められた（図 1 4）。

TEG13 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG13 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 4 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 1 5）。

TEG14 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG14 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例全てで癌部において顕著な発現の亢進が確認された（図 1 6）。

TEG15 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG15 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 6 例で癌部において顕著な発現の亢進が確認された（図 1 7）。

TEG16 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-

PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG16 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 5 例で癌部において顕著な発現の亢進が確認された (図 18)。

TEG17 の発現解析

- 5 10 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG17 遺伝子の mRNA は解析した 10 例全てにおいて癌部での発現亢進が確認され、特に 5 例において明らかに高発現していた (図 19)。

TEG18 の発現解析

- 10 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG18 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 7 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された (図 20)。

TEG19 の発現解析

- 15 肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG19 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現は認められなかったのに対し、解析した 12 例の肺腺癌組織の内 3 例で明らかに発現が亢進することが確認された (図 21)。

- 20 TEG20 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG20 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 6 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された (図 22)。

- 25 TEG21 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG21 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 5 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認され、特に中分化型肝癌 (#21、27、29、32)

- 30 において顕著な発現亢進が認められた (図 23)。

TEG22 の発現解析

6 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG22 遺伝子の mRNA は解析した 6 例中 3 例で癌部での発現亢進が確認された（図 2 4）。

5 TEG23 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG23 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 6 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 2 5）。

10 TEG24 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG24 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 5 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 2 6）。

15 TEG25 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG25 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 7 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 2 7）。

20 TEG26 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG26 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 4 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 2 8）。

25 TEG27 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG27 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 11 例中 8 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 2 9）。

30 TEG28 の発現解析

8 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した

RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG28 遺伝子の mRNA は解析した胃癌においては 8 例中 5 例で明らかに癌部において発現の亢進が確認された (図 3 0)。

TEG29 の発現解析

- 5 肺腺癌組織 8 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG29 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現は認められなかったのに対し、解析した 8 例の肺腺癌組織の内 7 例で明らかに発現が亢進することが確認された (図 3 1)。

10 TEG30 の発現解析

肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

- 15 PCR の結果、TEG30 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現はほとんど認められなかったのに対し、解析した 12 例の肺腺癌組織の内 11 例で mRNA の発現が確認され、さらにそれらの内 4 例で正常肺に比べ明らかに発現が亢進することが確認された (図 3 2)。

TEG31 の発現解析

肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

- 20 PCR の結果、TEG31 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現はほとんど認められなかったのに対し、解析した 12 例の肺腺癌組織の内 7 例で明らかに発現が亢進することが確認された (図 3 3)。

TEG32 の発現解析

- 25 肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG32 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現に比べ、解析した 12 例の肺腺癌組織の内 4 例で明らかに発現が亢進することが確認された (図 3 4)。

TEG33 の発現解析

- 30 上記と同様に肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG33遺伝子のmRNAは正常肺組織での発現は認められなかったのに対し、解析した12例の肺腺癌組織の内9例でmRNAの発現が確認され、特に4例において極めて高いmRNAの発現が確認された（図35）。

TEG34の発現解析

- 5 11例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製したRNAを用い、RT-PCR法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG34遺伝子のmRNAは解析した11例中8例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図36）。

TEG35の発現解析

- 10 11例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製したRNAを用い、RT-PCR法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG35遺伝子のmRNAは解析した11例中7例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図37）。

TEG36の発現解析

- 15 11例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製したRNAを用い、RT-PCR法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG36遺伝子のmRNAは解析した11例中8例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図38）。

TEG37の発現解析

- 20 11例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製したRNAを用い、RT-PCR法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG37遺伝子のmRNAは解析した11例中7例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図39）。

TEG38の発現解析

- 25 11例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製したRNAを用い、RT-PCR法により遺伝子発現比較を行った。

PCRの結果、TEG38遺伝子のmRNAは解析した11例中8例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図40）。

TEG39の発現解析

- 30 11例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製したRNAを用い、RT-PCR法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG39 遺伝子の mRNA は解析した全体的に癌部での発現が高い傾向が認められ、特に 11 例中 6 例で癌部において発現の亢進が確認された（図 4 1）。

TEG40 の発現解析

- 5 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG40 遺伝子の mRNA は解析した 11 例中 4 例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 4 2）。

TEG41 の発現解析

- 10 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG41 遺伝子の mRNA は解析した 11 例中 4 例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 4 3）。

TEG42 の発現解析

- 15 11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG42 遺伝子の mRNA は正常胃においては全体的に発現が低いのに対し、解析した 11 例中 6 例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 4 4）。

- 20 TEG43 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG43 遺伝子の mRNA は正常胃ではほとんど mRNA の発現が認められなかったのに対し、癌部においては解析した 11 例中 9 例で mRNA

- 25 の発現が確認された（図 4 5）。

TEG44 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG44 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 5 例で癌部に

- 30 いて明らかに発現の亢進が確認された（図 4 6）。

TEG45 の発現解析

11 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG45 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 11 例中 7 例で癌部において明らかに発現の亢進が確認された（図 4 7）。

5 TEG46 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG46 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例全てにおいて癌部での発現の方が高い値を示し、特に 6 例で癌部において顕著な発現の亢進が確認された（図 4 8）。

10 TEG47 の発現解析

10 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

15 PCR の結果、TEG47 遺伝子の mRNA は解析した 10 例中 8 例のサンプルにおいて正常大腸組織に比較し、明らかに癌部での発現亢進が認められた（図 4 9）。

TEG48 の発現解析

10 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

20 PCR の結果、TEG48 遺伝子の mRNA は解析した 10 例中 9 例において癌部での発現亢進が確認された（図 5 0）。

TEG49 の発現解析

6 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

25 PCR の結果、TEG49 遺伝子の mRNA は解析した 6 例中 3 例において非癌部に比べ癌部において発現が亢進していることが確認された（図 5 1）。

TEG50 の発現解析

6 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

30 PCR の結果、解析した 6 例全ての正常大腸組織では TEG50 由来のバンドの増幅は認められなかったのに対し、癌部では 6 例中 4 例においてバンドの増幅

が認められ、癌部において発現が亢進することが確認された（図 5 2）。

TEG51 の発現解析

6 例の大腸癌組織および同一サンプルの非癌部である正常大腸組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

- 5 PCR の結果、TEG51 遺伝子の mRNA はいずれの正常大腸組織でも PCR による増幅が認められなかったのに対し、解析した 6 例の大腸癌組織の内 5 例で TEG51 遺伝子の明らかな増幅が確認されたことより、大腸癌において発現が亢進していることが確認された（図 5 3）。

TEG52 の発現解析

- 10 肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG52 遺伝子の mRNA は正常肺組織に比べ解析した 12 例中 7 例で明らかに肺癌において発現が亢進することが確認された（図 5 4）。

TEG53 の発現解析

- 15 肺腺癌組織 8 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG53 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現は認められなかったのに対し、解析した 8 例の肺腺癌組織の全てで発現の亢進が確認された（図 5 5）。

TEG54 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG54 遺伝子の mRNA は正常胃においては解析した 11 例中 9 例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 5 6）。

TEG55 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG55 遺伝子の mRNA は解析した 11 例中 6 例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 5 7）。

TEG56 の発現解析

11 例の胃癌組織および同一サンプルの非癌部である正常胃組織より調製した

RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG56 遺伝子の mRNA は正常胃においては全体的に発現が低いのにに対し、解析した 11 例中 9 例において明らかに癌部において発現の亢進が確認された（図 5 8）。

5 TEG57 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG57 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 5 例で癌部において明らかに発現の亢進が確認された（図 5 9）。

10 TEG58 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG58 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 5 例で癌部において明らかに発現の亢進が確認された（図 6 0）。

15 TEG59 の発現解析

9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG59 遺伝子の mRNA は解析した非癌部 9 例においては発現量が全体的に少ないのにに対し、解析した肝癌 9 例全てで癌部において明らかに発現の亢進が確認された（図 6 1）。

20 TEG60 の発現解析

9 例の肝芽腫組織および 2 例の正常肝臓より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

25 PCR の結果、TEG60 遺伝子の mRNA は解析した正常肝臓においてはほとんど発現が認められないのにに対し、解析した肝芽腫 9 例の内 8 例において明らかに発現の亢進が確認された（図 6 2）。

TEG61 の発現解析

肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

30 その結果、TEG61 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現は認められなかったのにに対し、解析した 12 例の肺腺癌組織の内 3 例で PAEP 遺伝子の高発現が確

認された（図 6 3）。

TEG62 の発現解析

肺腺癌組織 12 例および正常肺組織 4 例より調製した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

- 5 PCR の結果、TEG62 遺伝子の mRNA は正常肺組織での発現に比べ、解析した 12 例の肺腺癌組織の内 8 例で明らかに発現が亢進することが確認された（図 6 4）。

TEG63 の発現解析

- 10 9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG63 遺伝子の mRNA は解析した非癌部 9 例においては発現がほとんど認められないのに対し、解析した肝癌 9 例中 8 例で明らかに発現の亢進が確認された（図 6 5）。

TEG64 の発現解析

- 15 9 例の肝癌組織および同一サンプルの非癌部より調製した RNA を用い、RT-PCR 法により遺伝子発現比較を行った。

PCR の結果、TEG64 遺伝子の mRNA は解析した肝癌 9 例中 8 例で癌部において明らかに発現の亢進が確認された（図 6 6）。

- 20 以上の結果より、これらの遺伝子、または蛋白の現量を測定することで癌の診断に用いられることが明らかになった。

実施例 3

肝癌発現遺伝子 TEG12 の全長 cDNA の単離、同定

- 25 上記の Gene chip 解析ならびに RT-PCR 解析の結果、肝癌において発現が亢進することが明らかになった TEG12 の cDNA 配列を明らかにするために、cDNA の単離、同定を試みた。

- すなわち、Gene chip 解析の際にプローブ配列の由来となった EST（GenBank: BF057073：配列番号 2 5 4）の近傍に存在する EST（GenBank: BU844373）を GenBank より抽出し各 EST にハイブリダイズするプライマー
30 をデザインし PCR による cDNA の増幅を行った。PCR はヒト肝癌細胞株である Hep3B、HuH6、HepG2 より調製した RNA を等量ずつ用い作製した一本鎖

cDNA を鋳型とし、各 5 pmole の PCR プライマー LS557 (ATCCGCCAGG TGAAAGCCAA GTC : 配列番号 2 5 5) ならびに LS589 (GGGATTCACA TTACCACGGC AGTGC : 配列番号 2 5 6) を用い実施した。なお、PCR は LA-PCR キット (宝酒造社製) を用い、94℃で 30 秒、63℃で 30 秒、そして
5 72℃で 5 分からなるサイクルを 35 サイクル実施した結果、約 2000 bp のバンドが増幅された。PCR 増幅産物を pGEM-T easy ベクター (Promega 社製) に挿入した後、増幅遺伝子の塩基配列を定法により解析した結果、元々の EST (BF057073) の DNA 配列より 5'側の 上流領域の配列を含む遺伝子であることが明らかになった。なお、PCR により増幅された DNA 配列は配列番号 2 5 7
10 に示す。

続いて、BF057073 の近傍にあると考えられる別の EST 配列 (BU859386) と上記により単離・同定された遺伝子の配列を元にデザインした PCR プライマーを用い PCR を実施した。PCR プライマーとしては各 5 pmole の LS858 (ATGGCTTCGT TCCCCGAGAC CGATTC : 配列番号 2 5 8) ならびに

15 LS859 (GAAGACGAGG ATTCGATTGT TGCCAAAGT CCACC : 配列番号 2 5 9) を用い、95℃で 30 秒、68℃で 3 分のサイクルからなる反応を 35 サイクル行った以外は上記と同様の条件にて実施した結果、約 2,500bp のバンドが増幅された。PCR 増幅産物は上記と同様に pGEM-T easy ベクターに挿入した後、塩基配列の同定を行った結果、さらに 5'側の配列を含むことが明らかになった。
20 なお、PCR により増幅された DNA 配列は配列番号 2 6 0 に示す。

以上の PCR 法により得られた 2 つの増幅産物の配列を基に全長 3,401 bp からなる新規 cDNA を同定し、一つのオープン・リーディング・フレームが見出された (図 6 7)。その塩基配列を配列番号 1 5 に、また塩基配列から類推されるアミノ酸配列を配列番号 7 2 に示した。今回単離・同定された配列を基に Blast
25 検索を実施した結果、GenBank No. XM_067369 (配列番号 2 6 3) と相同性を示すことが明らかになったものの、一部配列が異なっている領域が認められた (図 6 8)。以上の結果より肝癌細胞において特異的に発現が亢進する新規遺伝子を単離・同定し、K#1 と命名した。

今回単離した塩基配列より類推されるアミノ酸配列を元に既知蛋白との相同性
30 検索を行った結果、ヒト TRIM3α (Tripartite motif containing 3, GenBank 番号 NM_006458) と 28.6%の相同性を、ヒト TRIM2 と 27.5%の相同性をそれ

それぞれ示した。TRIM ファミリーは現在までに 37 種が報告されており、いくつかの特徴的なモチーフをもつことが知られている (Reymond A. ら、EMBO J. (2001) 20. 2140-2151)。そこで、K#1 のアミノ酸配列を基にモチーフ解析を行った結果、アミノ酸配列の相同性と同様に TRIM3 ならびに TRIM2 と比較的類似したモチーフ構造を持つことが明らかになり、実際に TRIM3α とは図 6 9 に示すように特徴的なモチーフが保存されていた。しかしながら、既知の TRIM ファミリーには完全に K#1 の示すモチーフ構造と同一の構造を示す分子は存在していないことより、今回単離・同定した K#1 は TRIM2 および TRIM3 に比較的類似した新規 TRIM 分子であることが強く示唆された。また、今回単離した K#1 と同様に TRIM 3 と同様の構造を示すラット BERP は、細胞内に局在し、ミオシン V 等と共役し蛋白の細胞内輸送に関与すること、あるいは神経突起の伸展に関与することが示唆されている (El-Husseini, A ら、Biochem. Biophys. Res. Commun., 267, 906-911, 2000, El-Husseini, A ら、J. Biol. Chem. 274, 19771-19777, 1999)。以上のことより、今回同定した K#1 蛋白は TRIM ファミリーに属し、さらにラット BERP と同様に細胞内の蛋白輸送などに関与することで細胞の形態形成や増殖などに関与する可能性が考えられ、肝癌等の発現が亢進する病態において重要な役割を示すこと、ならびに医薬品のターゲット分子としての可能性が考えられた。

20 実施例 4

4-1. 肝癌発現遺伝子 (TEG23) の全長 cDNA の単離、同定

上記の Gene chip 解析ならびに RT-PCR 解析の結果、肝癌において発現が亢進することが明らかになった TEG23 の全長 cDNA 配列を明らかにするために、RACE (Rapid amplification of cDNA ends) 法を用い cDNA の単離、同定を試みた。

すなわち、Gene chip 解析の際のプロープ配列 (229349_at_u133B) より 5'-側の配列を同定するために SMART RACE cDNA Amplification Kit (Clontech 社製) を用いて 5'-RACE 解析を実施した。初めに、プロープの由来となったヒト EST (GenBank Accession No. AL039884: 配列番号 261) の配列を元に設計したプライマー LS900 (配列番号 262: GGGTTCACCTT TGGTCTCTAG TACGG) を用い、肝癌細胞株 HepG2、HuH6、ならびに Hep3B より調製した

全 RNA をそれぞれ等量ずつ混合した 1000 ng の全 RNA よりキット添付の方法に従い一本鎖 cDNA を合成した。続いて、合成した一本鎖 cDNA を鋳型として PCR により 5'-側の配列を含む cDNA を増幅した。すなわち、1.25 μ L の一本鎖 cDNA、5 pmole の LS900 を PCR プライマーとして用い、キット添付の方法に従い PCR 反応を行った。PCR は初めに 94°C で 1 分間編成を行った後、98°C で 10 秒、68°C で 3 分のサイクルからなる反応を 35 サイクル、そして 72°C で 5 分間インキュベートした。約 5,000 bp の PCR 産物を pGEM-T easy ベクター

(Promega 社製) に挿入し、常法により大腸菌 DH5 α (東洋紡社製) を形質転換後、得られた形質転換体よりプラスミド DNA を調製した。プラスミド DNA 中の挿入遺伝子の塩基配列を解析した結果、二種類の塩基配列持つ clone-11 と clone-18 を得た。それぞれの配列の 3'側にヒト EST (GenBank Accession No.AL039884) の配列を付加したものを配列番号 6 4 と配列番号 6 5 に示す。

今回単離された二種類のクローンいずれにおいてもそれぞれ 250 アミノ酸

(clone-11)、または 210 アミノ酸 (clone-18) をコードするオープン・リーディング・フレームを持つことが明らかになった (図 7 0、7 1)。なお、clone-11 より類推されるアミノ酸配列を配列番号 8 1 に、clone-18 より類推されるアミノ酸配列を配列番号 8 2 に示す。今回得られた二種のクローンにおいて類推されるアミノ酸配列を比較すると、clone-11 は clone-18 より N 末側に 40 アミノ酸長いことより、今回単離された二種のクローンは 5'-側の使用しているエクソンの異なるスプライシング・バリエーションである可能性が予測された。以上の結果より肝癌細胞において発現が亢進する新規遺伝子を単離・同定し、K#2 と命名した。

K#2 (clone-11) のアミノ酸配列を基に Blast 検索を実施し、類縁の蛋白を同定した結果、ヒト LIN-28 (GenBank No. NM_024674) (配列番号 2 6 4) と 71.8% の相同性、線虫 LIN-28 とは (GenBank No. NM_059880) (配列番号 2 6 5) と 33.1% の相同性を示すことが明らかになった。LIN-28 ホモログは線虫やショウジョウバエに加えマウス、ヒトといった高等生物においても保存されている蛋白であることより (Moss, E.G.ら、Dev. Biol., 258, 432-442, 2003)、ヒト LIN-28、線虫 LIN-28 に加え、さらにアフリカツメガエル LIN-28

(GenBank No.AF521098) (配列番号 2 6 6)、ショウジョウバエ LIN-28 (GenBank No.AF521096) (配列番号 2 6 7)、マウス LIN-28 (GenBank

No.NM_145833) (配列番号 2 6 8) を加え、それぞれのアミノ酸配列を比較したところ、いずれにおいてもコールド・ショック・ドメインおよび Zn フィンガー・ドメインを保持することが明らかとなったことより (図 7 2)、今回単離・同定した K#2 は新たなヒト LIN-28 ホモログである可能性が強く示唆された。

- 5 なお、LIN-28 は mRNA に結合し mRNA からの翻訳や mRNA の安定性に関与することで、発生期の細胞運命の制御に関わるタンパク質であることが明らかになっている (Moss, E.G. ら、Cell、88、637-646、1997)。以上のことより、K#2 蛋白も LIN-28 と同様の機能を有する可能性が考えられ、ヒト発生期の制御、あるいは癌細胞の発生、増殖、あるいは肝炎ウイルス等のウイルスの複製等に関与することが予測された。

4-2. 抗 K#2 抗体の作製

抗 K#2 抗体を用いた癌の検出が可能かどうかを明らかにするために、抗 K#2 抗体の作製を行った。

- K#2 の免疫用抗原として K#2 (clone-18) のアミノ酸の部分配列 (1-210aa) を GST 融合タンパク質として、組み換え体の調製を実施した。すなわち、K#2 cDNA clone-18 を鋳型とし、プライマー F (配列番号 2 7 8)、およびプライマー R (配列番号 2 7 9) を用い PCR 法にて K#2 (1-210aa) をコードする遺伝子を増幅し、続いて pGEM-Te ベクター (プロメガ社製) への挿入を行った。塩基配列を定法にて確認した後、制限酵素 EcoRI-NotI を用いて切断した
- 20 遺伝子断片を pDEST15 (Invitrogen 社製) に挿入し、発現ベクター pDEST15-K#2 を構築した。

配列番号 2 7 8 (F) : CACCATGGGATTTGGATTCATCTCCATGAT

配列番号 2 7 9 (R) : TGTCTTTTTCCTTTTTTGAAGGCCCC

- 続いて、発現ベクター pDEST15-K#2 を上項と同様に GST 結合型抗原タンパク質 (k#2(1-210aa)) を上項と同様に調製し、K#2 ポリクローナル抗体の作製のため、k#2(1-210aa)-GST 融合タンパク質を免疫したウサギ抗血清の調製を実施した。すなわち、ニュージーランドホワイト種ウサギ (10 週齢雌、日本クレア社製) に PBS 懸濁した K#2_GST 融合タンパク質 100µg/0.5mL/匹をフロイント完全アジュバント (DIFCO 社) 0.5 mL と混合してエマルジョンにしたものを皮下注射により投与して初回免疫を行った。以後 2 週間間隔で、PBS に懸濁した K#2_GST 融合タンパク質 100µg/0.5mL/匹をフロイント不完全アジュバ
- 25
- 30

ント 0.5 mL と混合してエマルジョンにしたものを、皮下注射により投与して合計 4 回免疫を実施した。免疫前、3 回、そして 4 回目免疫後に採血を実施し、K#2_GST 融合タンパク質に対する抗体価上昇を ELISA 法で確認した。抗体価の上昇を確認した後、全採血を行い、K#2 免疫ウサギ抗血清を得た。これを抗 K#2 ポリクローナル抗体とした。

4.3. 抗 K#2 ポリクローナル抗体を用いた K#2 タンパク質分子の検出

上記により調製した K#2 免疫ウサギ抗血清の反応性を確認するために、K#2 強制発現細胞株ならびに各種癌細胞株の細胞ライゼートを用い K#2 の検出を行った。

- 10 K#2 発現用動物細胞発現ベクターは前述の K#2 をコードする cDNA を pcDNA3.1 に挿入し、K#2 遺伝子発現ベクター pcDNA3.1-K#2 とした。そして、1 µg の発現ベクター pcDNA3.1-K#2 を 2×10^5 個 HEK293 細胞に FuGene6 試薬（ロシュダイアグノスティック社製）を用いて導入し、K#2 を一過性発現させた。発現ベクター導入 3 日後の細胞を回収し、培養細胞を RIPA 緩衝液
- 15 (150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩 (pH8.0)) にて可溶化することで細胞ライゼートを調製した。それぞれ 3 mg タンパク質相当量のライゼートを SDS-ポリアクリルアミドゲルに供し、SDS-PAGE によりタンパク質を分離した後、Hybond-P（アマシャムバイオサイエンス社製）に転写した。そして
- 20 一次抗体として抗 K#2 ポリクローナル抗体（抗血清 5000 倍希釈）を使用し、二次抗体に HRP 標識抗ウサギ IgG 抗体（ジャクソン社製）を用い、ECL プラス（アマシャムバイオサイエンス社製）による検出を行ったところ、K#2 と考えられるバンドが検出された。

- 25 同時に各種癌細胞株の細胞ライゼートに関して同様にウエスタンブロット解析を行った。その結果、GeneChipU133 の解析結果と一致し、mRNA 発現スコアが高い細胞株においてのみ分子量約 27kDa の全長の K#2 と考えられるバンドを検出することに成功した（図 7 8）。なお、Li-7 細胞および Hep3B 細胞に関して GeneChip データはない。

4.4 抗 K#2 ポリクローナル抗体を用いた肝臓組織における K#2 のタンパク質の発現解析

- 30 K#2 癌の組織抽出物を用いて抗 K#2 ポリクローナル抗体によるウエスタンブ

ロット解析を実施した。ヒト組織抽出物調製は、組織片に RIPA 緩衝液（150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩（pH8.0））を添加して超音波破碎後、遠心して上清画分を回収して行った。各々の抽出サンプルについて蛋白質濃度を
5 ブラッドフォード法で定量し、4mg/mL となるように調製した後、SDS-サンプルバッファーと等量混合し、95℃で5分間加熱処理を行った。15%ポリアクリルアミドゲルを調製して抽出物サンプルを10mgずつアプライし、SDS-PAGE を行った。

上記と同様に、抗 K#2 ポリクローナル抗体によるウエスタンブロット解析を実施したところ、特異的な K#2 付近のバンドが、癌部特異的に検出された（図 7
10 9）。

以上の結果により、TEG23:K#2 分子は癌部特異的にタンパク質レベルにおいても発現が亢進し、かつ、癌細胞株において分泌されていることが明らかになったことにより、抗 K#2 抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における
15 有用性が示された。

実施例 5

抗 TEG1 : C20orf102 モノクローナル抗体の作製

抗 C20orf102 抗体を用いた癌の検出が可能かどうかを明らかにするために、
20 抗 C20orf102 モノクローナル抗体の作製を行った。

5-1. C20orf102 cDNA の単離

C20orf102 の発現を行うために、まず C20orf102 の cDNA を以下のようにして単離した。肺腺癌組織より前述の方法に従い一本鎖 cDNA を調製し、それを鋳型として E c o R I または X h o I の制限酵素サイトのついたプライマー F
25 （配列番号: 2 6 9）と R（配列番号: 2 7 0）を用いて PCR 法にて、C20orf102 予測配列と一致する約 615bp 付近のバンドの検出に成功した。PCR 用酵素および試薬には、アドバンテージ HF ポリメラーゼミックス（Advantage HF Polymerase Mix ; クロンテック社製）およびアドバンテージ HF PCR バッファー（Advantage HF PCR buffer）、2 0 0 μM デオキシヌクレオチド三リン
30 酸、0. 2 μM プライマーを用い、cDNA 1 μL を鋳型にした PCR（9 4℃ 3 0 秒、6 8℃ 3 0 秒、7 2℃ 3 分、3 5 サイクル）を行った。PCR 法で得ら

れた特異的増幅断片はDNAライゲーションキット（タカラ社製）を用いて p G E M-T e a s y ベクター（プロメガ社製）に挿入し、塩基配列を定法により確認したところ、単離した cDNA が C20orf102 に相当することが明らかとなった。なお、プライマー F は C20orf102 遺伝子（GenBank: NM_080607）の 5'-
5 端にハイブリダイズするように、そして R は 3'-端にハイブリダイズするようにデザインした。

配列番号 269 (F) : CGAATTCATGGGGGCCCCGCTCGCCGTAGC

配列番号 270 (R) : CCTCGAGGAGGCTGCAGGCCTCCTGGTCCA

5-2. C20orf102 の免疫用抗原の調製

- 10 P C R 産物を組み込んだ p G E M-T e a s y ベクターはコンピテント細胞 X L-1 B l u e （ストラタジーン社製）へ形質転換し、5-プロモ-4-クロロ-3-β-インドリル-ガラクトピラノシド（5-Bromo-4-Chloro-3-Indolyl-β-Galactopyranoside ; X-gal）を用いたカラーセレクションを行い、P C R 産物が組み込まれたベクターのみを選出した。形質転換は、コンピテント細胞に 10
15 μL のライゲーション反応産物を加え、30 分間氷冷後に、42℃ のヒートショック 45 秒、続けて 2 分間氷冷して形質転換を起こさせた。さらに、抗生物質耐性遺伝子の発現を行うために抗生剤を含まない L B 培地を 900 μL 加え、37℃ で 30 分間穏やかに攪拌した。遠心で菌体を回収し、20 mg/mL の X-g
a l を 20 μL 散布させた、アンピシリンを含む L B プレートに菌体をまき込み、
20 37℃ で 16 時間培養した。プレート上で生育したコロニーのうち、発色をしていないコロニー（P C R 産物がベクターに組み込まれていることが予想されるもの）を 5 個選択し、最終濃度が 100 μg/mL のアンピシリンを含む 5 mL の L B 培地で 37℃、16 時間激しく攪拌し、菌体を増殖させた。増殖した菌体の一部から、フェノール/クロロホルム抽出によってプラスミド DNA を回収し、E
25 c o R I （8 U/μL）を 0.5 μL、10×H パッファーを 2 μL、蒸留水を 7.5 μL 加え、37℃ で 1 時間消化を行った。0.8% のアガロースゲルを用いた電気泳動で消化物のサイズが目的の P C R 産物のサイズと同一であることを確認した。C20orf102 の遺伝子が組み込まれたと考えられるプラスミド DNA の回収はカンタムプレップ プラスミド ミニプレップキット（Quantum
30 Prep Plasmid MiniPrep Kit （バイオラッド社製）を用いて行った。溶出は蒸留水で行った。塩基配列を定法にて確認した後、制限酵素 EcoRI-XhoI を用いて

切断した遺伝子断片を、大腸菌タンパク質発現用ベクターである pET41a ベクター (Novagen 社製) に挿入に組み換えた。pET41 に組み込まれた遺伝子は、GST 融合タンパク質として翻訳される。

5 pET41 を制限酵素 (EcoRI および XhoI) で消化し、電気泳動を行い、キアクイック ゲル抽出キットで精製を行った。pGEM-T easy によって増幅した C20orf102 の配列をもつフラグメントは DNA ライゲーションキットを用いて pET41 に組み込みを行った。

10 pGEM-T easy から精製を行った C20orf102 フラグメント 4 μ L に、ライゲーションバッファー 5 μ L および pET41 を 1 μ L 加え、16°C で 30 分間保温した。

ライゲーション反応の終了したプラスミド DNA は XL-1 Blue へ形質転換を行い、カナマイシンを含む LB 培地で 16 時間振盪を行い、菌体を増殖させた。増殖させた大腸菌から、カンタムプレップ プラスミド ミニプレップキットを用いて、プラスミドの精製を行った。pET41 への C20orf102 の挿入
15 を確認するために、pET がもつ配列に対するプライマー (配列番号 271 および 272) でシーケンスを行った。

配列番号 271: TTCGAACGCCAGCACATGGAC

配列番号 272: GCTAGTTATTGCTCAGCGGTG

20 pET41 ベクターに組み込まれた C20orf102 を、T7 プロモーターを持つコンピテント細胞 BL21 Codon PLUS RIL (ノバジェン社製) に形質転換させた。

形質転換は、以下の手順で行った。100 μ L の BL21 Codon PLUS RIL に pET-C20orf102-FL を 1 μ g/ μ L 濃度で 1 μ L 加え 5 分間氷冷した。その後、42°C の恒温層に 20 秒間漬け、ヒートショックを与えた。さら
25 らに 2 分間氷冷した後、900 μ L の抗生剤無添加の LB を加え、37°C で 10 分間インキュベートした後に、遠心 (1000 \times g、5 分) を行った。上清を廃棄した後コンピテント細胞を再懸濁させ、カナマイシンを含んだ LB プレートにまきこんで 37°C で 16 時間、選択培養を行った。

30 大腸菌を用いて発現させた C20orf102 の GST 融合タンパク質の精製は GST とグルタチオンの結合を利用したアフィニティ精製で行った。まず、培養液を 6000 \times g、4°C で 10 分間遠心することで大腸菌の菌体を回収した。菌体溶

解バッファー（50 mM塩化ナトリウム、1 mM EDTA、1 mM ジチオスレイトール（DTT）、50 mMトリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩、pH 8.0）を加え、氷上で超音波処理を行った。その後、最終濃度が1%になるように

- 5 Triton X-100を添加し、13400×g、4℃で45分間遠心を行って上清を回収した。この上清にグルタチオンセファロース（アマシャムバイオサイエンス社製）を500 μ L加え、4℃で1時間転倒混和を行い、GST-C20orf102 融合蛋白質を吸着させた。

- 遠心（3000×g、4℃、5分）でグルタチオンセファロースを回収し、10 mLのPBS-T（0.5% Triton X-100を含むPBS）で洗浄後、溶出バッファー（50 mM還元型グルタチオン、200 mM塩化ナトリウム1 mM EDTA、1 mM DTT、200 mM Tris-HCl, pH 8.0）を加えて4℃で1時間転倒混和し、GST融合タンパク質を溶出させた。遠心（3000×g、4℃、5分）によってグルタチオンセファロースを除去し、GST融合 C20orf102 精製蛋白質を得た。PD-10カラム（アマシャムバイオサイエンス社製）でPBS溶液とし、ブラッドフォード法によってタンパク質濃度を定量し、SDS-PAGEによって純度を検定し、免疫に必要なタンパク質の量および純度を満たしていることを確認し、このタンパク質を以下に示すモノクローナル抗体作製のための免疫原とした。
- 15

5-3. C20orf102 モノクローナル抗体の作製

- 20 ヒト C20orf102 の完全長蛋白質のGST-融合発現物（大腸菌発現物）精製品を免疫原とした。マウス（BALB/c 雌6週齢）に50 μ g/匹で3回免疫した後、血清中の抗体価を検定した。抗体価検定法として、免疫原0.5 μ g/well を固相化したELISA用プレートに、予めGST蛋白質で抗GST抗体のノイズを吸収させた免疫マウス血清の希釈列を反応させ、HRP標識抗マウス抗体の反応を経て、基質添加後に得られた発色について450 nmの吸光度を測定する方法（免疫抗原固相ELISA法）を使用した。
- 25

抗体価亢進を認めたマウスに25 μ g/匹を最終免疫し、72時間後に脾臓細胞を採取し、骨髓腫細胞（P3/NS1-1-Ag4-1）と細胞融合

- （Kohler G, Milstein C: Nature 256, 495(1975)）を行った。HAT選択培地で培養を行うことにより、ハイブリドーマを得た。ハイブリドーマの培養上清を予めGST蛋白質で吸収させた後に免疫抗原固相ELISAを行い、C20orf102
- 30

現物) に対して反応するものを一次選抜した。免疫抗原 E L I S A 陽性のパイブリドーマについては、C O S 7 細胞に C20orf102 を強制発現させた細胞株のタンパク質抽出液を用いたウエスタン・ブロッティングにおいて特異性を検定した。陽性のものについて限界希釈法にてクローニングを行い、モノクローナル抗体産生株を樹立した。抗体産生ハイブリドーマを B A L B / c マウスに接種することによってマウス腹水を得た。腹水中のモノクローナル抗体を硫酸塩析法で精製し、精製抗体を調製した。以上により、抗 C20orf102 抗体 H9615 を作製した。

実施例 6

10 抗 C20orf102 モノクローナル抗体を用いた C20orf102 タンパク質分子の検出

上記により調製した抗 C20orf102 モノクローナル抗体 H9615 の反応性を確認するために、C20orf102 強制発現細胞株ならびに各種癌細胞株の細胞ライゼートを用い C20orf102 の検出を行った。

15 初めに、C20orf102 強制発現 COS7 細胞を用いウエスタンブロット解析により抗 C20orf102 モノクローナル抗体 H9615 の反応性を確認した。動物細胞発現ベクターは前述の C20orf102 をコードする cDNA を pcDNA4Mys-His

(Invitrogen 社製) に挿入した C20orf102 遺伝子発現ベクターを使用した。すなわち、1 μ g の発現ベクターを 5×10^4 個の COS7 細胞に FuGene6 試薬 (ロシユダイダイアグノスティック社製) を用いて導入し、C20orf102 を一過性発現

20 させた。発現ベクター導入 3 日後の細胞を回収し、培養細胞を RIPA 緩衝液

(150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% S D S、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩 (pH8.0)) にて可溶化することで細胞ライゼートを調製した。それぞれ 10 μ g タンパク質相当量のライゼートを SDS-ポリアクリルアミドゲルに供し、SDS-PAGE によりタンパク質を

25 分離した後、Hybond-P (アマシャムバイオサイエンス社製) に転写した。そして抗 C20orf102 モノクローナル抗体 H9615 (1 μ g/mL) を使用し、二次抗体に HRP 標識抗マウス IgG 抗体 (ジャクソン社製) を用い、ECL プラス (アマシャムバイオサイエンス社製) による検出を行ったところ、理論分子量 22.5kDa 付近に特異的な C20orf102 と考えられるバンドが検出された。

30 同時に、各種癌細胞株の細胞ライゼートに関して同様にウエスタンブロット解析を行った。その結果、GeneChipU133 の解析結果と一致し、mRNA 発現スコ

アが高い細胞株においてのみ分子量約 22.5kDa の全長の C20orf102 と考えられるバンドを検出することに成功した（図 7 4）。

さらに、C20orf102 遺伝子が予測配列として分泌シグナルを有することから、C20orf102 を発現する癌細胞株において分泌型の C20orf102 が培養上清中に検出できるか確認したところ、C20orf102 を高発現する癌細胞株の培養上清中にも強制発現細胞の培養上清と同じ分子量のバンドが抗 C20orf102 モノクローナル抗体により検出された（図 7 4）。

以上の結果より、抗 C20orf102 モノクローナル抗体 H9615 は C20orf102 を特異的に検出できること、ならびに GeneChip 解析による mRNA 発現の程度と C20orf102 タンパク質の発現の程度が一致することが明らかとなった。さらに、抗 C20orf102 モノクローナル抗体を用いた検討から C20orf102 発現細胞の培養上清中に分泌型の C20orf102 が存在することが明らかとなったことより、分泌型 C20orf102 を検出することで癌細胞の有無を判断できる可能性が強く示唆された。

実施例 7

抗 C20orf102 モノクローナル抗体を用いた肺腺癌組織における C20orf102 のタンパク質の発現解析

肺腺癌の組織抽出物を用いて抗 C20orf102 モノクローナル抗体 H9615 によるウェスタンブロット解析を実施した。ヒト組織抽出物調製は、組織片に RIPA 緩衝液（150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩（pH8.0））を添加して超音波破碎後、遠心して上清画分を回収して行った。各々の抽出サンプルについて蛋白質濃度をブラッドフォード法で定量し、4mg/mL となるように調製した後、SDS-サンプルバッファーと等量混合し、95℃で 5 分間加熱処理を行った。15%ポリアクリルアミドゲルを調製して抽出物サンプルを 10 μ g ずつアプライし、SDS-PAGE を行った。上記と同様に、抗 C20orf102 モノクローナル抗体 H9615 によるウェスタンブロット解析を実施したところ、特異的な約 22.5kDa 付近のバンドが、癌部特異的に検出された（図 7 5）。

以上の結果により、TEG1:C20orf102 分子は癌部特異的にタンパク質レベルにおいても発現が亢進し、かつ、癌細胞株において分泌されていることが明らか

になったことにより、モノクローナル抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における有用性が示された。

実施例 8

5 抗 OK/SW-CL..30 抗体の作製

TEG6 : OK/SW-CL..30 に関して、抗 OK/SW-CL..30 抗体を用いた癌の検出が可能かどうかを明らかにするために、抗 OK/SW-CL..30 抗体の作製を行った。

8-1. hNotum cDNA の単離

公共データベース (UCSC および GenBank) の検索によって、OK/SW-CL..30 の cDNA 配列は部分配列であり、実際には OK/SW-CL..30 配列をすべて含み、かつ、さらなる 5'領域を含んだ仮想タンパク質 LOC147111 (GenBank:NM_178493 : 配列番号 2 7 3 - 2 7 4) が全長 ORF 遺伝子である可能性が見出された。その配列はシグナル配列を含み、かつ、ハエ Notum (NM_168642) と相同性 42.7%示すことから、新規遺伝子として hNotum と命名し、以下の解析を実施した。まず hNotum の cDNA を以下のようにして単離した。HepG2 細胞より前述の方法に従い一本鎖 cDNA を調製し、それを鋳型としてプライマー WT164 (配列番号 2 7 5) と LS746 (配列番号 2 7 6) を用いて PCR 法にて、hNotum 予測配列と一致する約 1.5kbp 付近のバンドの検出に成功した。PCR 法は KOD plus キット (TOYOBO 社製) のプロトコールに準じて調整した反応液に反応液総量の 5%に相当する DMSO を加え、初めに 95 °C で 2 分間一次変性を行い、94 °C で 15 秒、68°C で 90 秒からなるサイクルを 35 回行なった。PCR 法で得られた特異的増幅断片を TOPO クローニング法により pENTR (インビトロジェン社製) に挿入し、塩基配列を定法により確認したところ、単離した cDNA が hNotum であることが明らかとなった。

25 なお、プライマー WT164 は hNotum 遺伝子 (GenBank: NM_178493) の 5'-端にハイブリダイズするように、そして LS746 は 3'-端にハイブリダイズするようにデザインした。

配列番号 2 7 5 (WT164) : CACCGAATTCATGGGCCGAGGGGTGCGCGTG

配列番号 2 7 6 (LS746) : CTCGAGGCTTCCGTTGCTCAGCATCCCCAG

30 8-2. hNotum の免疫用抗原の調製

hNotum の免疫用抗原としてアミノ酸の部分配列 (143aa-496aa) を GST-結

合型タンパク質として、組み換え体の調製を実施した。すなわち、上記の hNotum cDNA を鋳型とし、LS695 プライマー（配列番号 277）、および LS746（配列番号 276）を用い PCR 法にて hNotum（143aa-496aa）をコードする遺伝子を増幅し、続いて pGEM-T Easy ベクター（プロメガ社製）への
5 挿入を行った。塩基配列を定法にて確認した後、制限酵素 EcoRI-XhoI を用いて切断した遺伝子断片を pET41a ベクター（Novagen 社製）に挿入し、発現ベクターを構築した。

配列番号 277（LS695）：GAATTCATGCGGCGCCTCATGAGCTCCCGGGA

- GST 融合抗原タンパク質（hNotum 143aa-496aa を含む）の調製、および
10 マウス免疫によるモノクローナル抗体の作製は上項と同様に実施した。その結果、hNotum モノクローナル抗体 H9541 を作製した。

実施例 9

抗 hNotum 抗体を用いた hNotum タンパク質分子の検出

- 15 作製したモノクローナル抗体の反応性を確認するために、hNotum 強制発現細胞株ならびに各種癌細胞株の細胞ライゼートを用い hNotum の検出を行った。コントロールには上記で使用した抗原部位 143aa-496aa を pcDNA4 に挿入したベクターを使用した。予測分子量は 39.9kDa である。ウエスタンブロット解析は上項と同様に実施し、一次抗体である H9541 は終濃度 100 µg/mL で実施し
20 た。

その結果、図 7 6 に示すとおり 37kDa マーカー位置付近に hNotum（143aa-496aa）と考えられる特異的なバンドが検出された。

- 続いて、各種癌細胞株の細胞ライゼートに関して同様にウエスタンブロット解析を行った。その結果、GeneChipU133 の解析結果と一致し、mRNA 発現スコ
25 アが高い細胞株においてのみ分子量約 55kDa の全長の hNotum と考えられるバンドを検出することに成功した（図 7 6）。

- さらに、hNotum 遺伝子が予測配列として分泌シグナルを有することから、hNotum を発現する癌細胞株において分泌型の hNotum が培養上清中に検出できるか確認したところ、hNotum を高発現する癌細胞株の培養上清中にも強制
30 発現細胞の培養上清と同じ分子量のバンドが抗 hNotum 抗体により検出された（図 7 6）。

以上の結果より、hNotum モノクローナル抗体 H9541 は hNotum を特異的に検出できること、ならびに GeneChip 解析による mRNA 発現の程度と hNotum タンパク質の発現の程度が一致することが明らかとなった。さらに、抗 hNotum 抗体を用いた検討から hNotum 発現細胞の培養上清中に分泌型の hNotum が存在することが明らかとなったことより、分泌型 hNotum を検出することで癌細胞の有無を判断できる可能性が強く示唆された。

実施例 10

hNotum 抗体を用いた肝癌組織における hNotum のタンパク質の発現解析

- 10 肝癌の組織抽出物を用いて抗 hNotum 抗体によるウエスタンブロット解析を実施した。上記と同様に、hNotum 抗体によるウエスタンブロット解析を実施したところ、特異的な hNotum 付近のバンドが、癌部特異的に検出され、(図 77)。3 検体調査し、2 検体において陽性であった。、また、検体 26 に関しては、同一患者より得た 2ヶ所の肝細胞癌組織 (S2、S5) のうち、一箇所の組織で hNortum が陽性であった。

以上の結果により、TEG6:hNotum(OK/SW-CL..30)分子は癌部特異的にタンパク質レベルにおいても発現が亢進し、かつ、癌細胞株において分泌されていることが明らかになったことにより、モノクローナル抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における有用性が示された。

20

実施例 11

11-1. 抗 KIAA1359 抗体の作製

- 25 TEG37:KIAA1359 について、抗 KIAA1359 抗体を用いた癌の検出が可能かどうかを明らかにするために、抗 KIAA1359 抗体の作製を行った。すなわち、KIAA1359 の免疫用抗原としてアミノ酸の部分配列 (76aa から 88aa) をペプチドタンパク質として、常法によりペプチド配列合成を実施した。ペプチド N 末端に C : システイン残基を付加し、Keyhole limpet hemocyanin (KLH) にコンジュゲーションし免疫原とした。そしてモノクローナル抗体は上項と同様に実施した。そしてモノクローナル抗体 A8409A の単離に成功した。

- 30 ペプチド配列 : PEAETRGAKRISPA (配列番号 280)

11-2. KIAA1359 cDNA の単離

KIAA1359 の発現を行うために、まず KIAA1359 の cDNA を以下のようにして単離した。KIAA1359 発現細胞である MKN74 細胞より前述の方法に従い一本鎖 cDNA を調製し、それを鋳型としてプライマー F（配列番号 281）と R（配列番号 282）を用いて PCR 法にて、KIAA1359 の予測配列と一致する約 1.6kbp 付近のバンドの検出に成功した。PCR 法は Advantade HF2 キット（クロンテック社製）のプロトコールに準じて反応液を調製し、初めに 95 °C で 1 分間一次変性を行い、94 °C で 15 秒、63 °C で 30 秒、68 °C で 2 分からなるサイクルを 35 回行なった後、最後の伸長反応を 68 °C で 6 分間からなる条件で実施した。PCR 法で得られた特異的増幅断片を TA クローニング法により pGEM-T Easy（プロメガ社製）に挿入し、塩基配列を定法により確認したところ、単離した cDNA が KIAA1359 であることが明らかとなった。そして、この cDNA を pcDNA4/myc-His A（Invitrogen 社製）に挿入し、KIAA1359 遺伝子発現ベクターとした。なお、プライマー F は KIAA1359 遺伝子（GenBank: NM_152673）の 5'-端にハイブリダイズするように、そして R は 3'-端にハイブリダイズするようにデザインした。

配列番号 281（F）: GGATCCATGGGCTGTCTCTGGGGTCTGGCTCTGC

配列番号 282（R）: CTCGAGGCCTCTCCTGACACGCAGTAAGGAGACC

11-3. 抗 KIAA1359 抗体 A8409A を用いた KIAA1359 タンパク質分子の検出

上記により作製した抗 KIAA1359 抗体 A8409A の反応性を確認するために、KIAA1359 強制発現細胞株ならびに各種癌細胞株の細胞ライゼートを用い KIAA1359 の検出を行った。

コントロールとして、KIAA1359 を強制発現させた COS7 ライゼートを用い、各種癌細胞株の細胞ライゼートに関して同様にウエスタンブロット解析を行った。A8409A 抗体濃度は 100 μ g/mL で使用した。その結果、GeneChipU133 の解析スコアの高い、Capan1 において、コントロールの強制発現 KIAA1359 と同等な約 100kDa の KIAA1359 分子と考えられるバンドの検出に成功した（図 80）。

11-4. 抗 KIAA1359 抗体 A8409A を用いた胃癌組織における KIAA1359 のタンパク質の発現解析

胃癌の組織抽出物を用いて抗 KIAA1359 抗体 A8409A によるウエスタンブロット解析を実施した。ヒト組織抽出物調製は、組織片に RIPA 緩衝液（150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM

トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩 (pH8.0) を添加して超音波破碎後、遠心して上清画分を回収して行った。各々の抽出サンプルについて蛋白質濃度をブラッドフォード法で定量し、4mg/mL となるように調製した後、SDS・サンプルバッファと等量混合し、95℃で5分間加熱処理を行った。10%ポリアクリルアミドゲルを調製して抽出物サンプルを10mg ずつアプライし、SDS-PAGE を行った。

上記と同様に、抗 KIAA1359 抗体 A8409A によるウエスタンブロット解析を実施したところ、特異的な 100kDa 付近のバンドが、癌部特異的に検出された (図 8 1)。

- 10 以上の結果により、TEG37:KIAA1359 分子は癌部特異的にタンパク質レベルにおいても発現が亢進し、かつ、癌細胞株において発現亢進していることが明らかになったことにより、モノクローナル抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における有用性が示された。

15 実施例 1 2

12-1. 抗 PEG10 抗体の作製

- TEG60 : PEG10 は通常のコドンユーセージにより翻訳する ORF1 と、ORF1 の終止コドン領域でフレームシフトが起こり、新たに翻訳される ORF2 の存在が、Shigemoto ら、Nucleic Acids Research, 29, 4079-4088, 2001 のマウス PEG10 の報告、あるいは Ono ら、Genomics, 73, 232-237, 2001 のヒト PEG10 のゲノム配列からの予測により、示唆されているが、実験的にヒト PEG10 の ORF2 存在を証明した報告は見つかっていない。そのため、我々は ORF2 部分のフレームシフトが実際に起こっているのかどうか、また、その新たに翻訳された領域が癌組織で存在するかどうかを証明するため、予測した ORF2 アミノ酸配列をもとに抗 PEG10/ORF2 モノクローナル抗体を作製し、証明することを試みた。

ORF2 アミノ酸配列 (配列番号 2 8 3)

- QLSCQGLKVFAGGKLPGPAVEGPSATGPEIRSPQDDASSPHLQVMLQIHL
PGRHTLTFVRAMIDSGASGNFIDHEYVAQNGIPLRIKDWPIOLVEAIDGRPIAS
30 GPVVHETHDLIVDLGDHREVLVSFDVTQSPFFPVVLGVRWLSTHDPNITWS
TRSIVFDSEYCRYHCRMYSPIPPSLPPPAPQPPLYYPVDGYRVYQPVRYYY

VQNVYTPVDEHVYPDHRLVDPHIEMIPGAHSIPSGHVYSLSEPEMAALRD
 FVARNVKDGLITPTIAPNGAQVLQVKRGWKLQVSYDCRAPNNFTIQNQYP
 RLSIPNLEDQAHLATYTEFVPQIPGYQTYPTYAAYPTYVPVGFAYYPVGRDG
 QGRSLYVPVMITWNPWHYRQPPVPQYPPPPPPPPPPPPPSYSTL

5

12-2. PEG10 cDNA の単離

PEG10 の発現を行うために、まず PEG10 の cDNA を以下のようにして単離した。ヒト胎児肝組織より前述の方法に従い一本鎖 cDNA を調製し、それを鋳型としてプライマー F1 (配列番号 284) と R1 (配列番号 285) を用いて
 10 PCR 法にて、PEG10 予測配列と一致する約 2200kbp 付近のバンドの検出に成功した。PCR 法は Advantage2 cDNA PCR キット (Clontech 社製) のプロトコールに準じて反応液を調製し、初めに 94 °C で 1 分間一次変性を行い、94 °C で 30 秒、68 °C で 3 分からなるサイクルを 35 回行なった後、最後の伸長反応を
 15 TA クローニング法により pGEM-T easy (プロメガ社製) に挿入し、塩基配列を定法により確認したところ、単離した cDNA が PEG10 であることが明らかとなった。

なお、プライマー F1 は PEG10 遺伝子 (GenBank: AB049834) の 5'-端にハイブリダイズするように、そして R1 は 3'-端にハイブリダイズするようにデザインした。
 20

配列番号 284 (F1) : GGATCCATGACCGAACGAAGAAGGGACGAG

配列番号 285 (R1) : TCTAGACAGGGTACTGTAAGATGGAGGCGG

12-3. PEG10/ORF2 の免疫用抗原の調製およびモノクローナル抗体の作製

PEG10/ORF2 の免疫用抗原としてアミノ酸の部分配列 (ORF2/51aa-251aa)
 25 を GST-結合型タンパク質として、組み換え体の調製を実施した。

すなわち、上記の PEG10 cDNA を鋳型とし、F2 プライマー (配列番号 286)、および R2 プライマー (配列番号 287) を用い PCR 法にて PEG10 (ORF2/51aa-251aa) をコードする遺伝子を増幅し、続いて pGEM-T easy ベクター (プロメガ社製) への挿入を行った。塩基配列を定法にて確認した後、制限酵素 BamHI-XhoI を用いて切断した遺伝子断片を pET41c ベクター
 30 (Novagen 社製) に挿入し、発現ベクター pETc_PEG10_ORF2 を構築した。

配列番号 286 (F2): GGATCCATCTTCCGGGCAGACACACCCT

配列番号 287 (R2): CTCGAGTGCCATTTTCAGGTTTCGGACAGTG

続いて、発現ベクター pETc_PEG10_ORF2 を上項と同様に GST 結合型 PEG10_ORF2 タンパク質として調製、マウス免疫によるモノクローナル抗体の
5 作製を実施した。そして PEG10_ORF2 に対するモノクローナル抗体 H4128 を作製した。

12-4. 抗 PEG10/ORF2 抗体を用いた PEG10 タンパク質分子の検出

上記により調製した抗 PEG10/ORF2 抗体 H4128 の反応性を確認するために、PEG10 強制発現細胞株ならびに各種癌細胞株の細胞ライゼートを用い PEG10
10 の検出を行った。

初めに、PEG10 強制発現 COS7 細胞を用いウエスタンブロット解析により抗 PEG10/ORF2 抗体 B0000A の反応性を確認した。動物細胞発現ベクターは前述の PEG10 全長をコードする cDNA を pcDNA4HisMaxC (Invitrogen 社製) に挿入した PEG10 遺伝子発現ベクター pcDNA4/HisMax_PEG10_Full を使用し
15 た。PEG10 の N 末端に Xpress タグ配列が挿入されたコンストラクトとなっている。すなわち、1 μ g の発現ベクター pcDNA4/HisMax_PEG10_Full、もしくは陰性対照として pcDNA4 (Mock) を 5×10^4 個の COS7 細胞と Hep3B 細胞に FuGene6 試薬 (ロシュダイアグノスティック社製) を用いて導入し、PEG10 を一過性発現させた。発現ベクター導入 3 日後の細胞を回収し、培養細胞
20 胞を RIPA 緩衝液 (150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩

(pH8.0)) にて可溶化することで細胞ライゼートを調製した。それぞれ 5 mg タンパク質相当量のライゼートを SDS-ポリアクリルアミドゲルに供し、SDS-PAGE によりタンパク質を分離した後、Hybond-P (アマシャムバイオサイエンス社製) に転写した。そして一次抗体として抗 Xpress 抗体 (5000 倍希釈)
25

(インビトロジェン社製) もしくは PEG10/ORF2 抗体 H4128 (2 μ g/mL) を使用し、二次抗体に HRP 標識抗マウス IgG 抗体 (アマシャムバイオサイエンス社製) を用い、ECL プラス (アマシャムバイオサイエンス社製) による検出を行ったところ、Mock の陰性コントロールに対し、H4128 抗体により、PEG10 と
30 考えられる 83kDa、50kDa 付近のバンドが得意的に検出された (図 8 2) 。また、N 末に標識された Xpress タグ抗体においても同様に約 83kDa 付近のバン

ドは特異的に検出されている。その約 83kDa 付近のものは ORF1 以降フレームシフトを起こし、ORF2 の融合した全長サイズではないかと考察している。また、抗原とした ORF2 部分のアミノ酸配列は通常のフレームでは翻訳されないことから、ヒト PEG10 においてフレームシフトが行われていることが、抗

5 PEG10/ORF2 抗体 H4128 を用いることにより明らかとなった。

12-5. 抗 PEG10 抗体 H4128 を用いた肝細胞癌組織における PEG10 のタンパク質の発現解析

肝細胞癌および肝芽種の組織抽出物を用いて抗 PEG10 抗体によるウエスタンブロット解析を実施した。ヒト組織抽出物調製は、組織片に RIPA 緩衝液（150
10 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩（pH8.0））を添加して超音波破碎後、遠心して上清画分を回収して行った。各々の抽出サンプルについて蛋白質濃度をブラッドフォード法で定量し、4mg/mL となるように調製した後、SDS-サンプルバッファーと等量混合し、95℃で5分間加熱処理を行った。12%ポリアクリル
15 ルアミドゲルを調製して抽出物サンプルを 10mg ずつアプライし、SDS-PAGE を行った。

上記と同様に、抗 PEG10 抗体 H4128 によるウエスタンブロット解析を実施したところ、特異的な 83kDa 付近のバンドと 50kDa 付近のバンドが、癌部特異的に検出された（図 8 3）。このことにより強制発現させた PEG10 のみならず、肝細胞癌、肝芽種組織においても PEG10/ORF2 が存在することが明らかとな
20 った。

以上の結果により、TEG60 : PEG10 分子は癌部特異的にタンパク質レベルにおいても発現が亢進していることが明らかになったことにより、モノクローナル抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における有用性が示された。

25

実施例 1 3

13-1. DUSP9 の免疫用抗原の調製およびモノクローナル抗体の作製

TEG63 : DUSP9 に関して、モノクローナル抗体を用いた癌の検出が可能かどうかを明らかにするために、抗 DUSP9 抗体の作製を行った。

30 DUSP9 の免疫用抗原として DUSP9 全長配列を GST 融合タンパク質として、組み換え体の調製を実施した。すなわち、HepG2 cDNA を鋳型とし、Ls772 プ

ライマー（配列番号 288）、および Ls773 プライマー（配列番号 289）を用い PCR 法にて DUSP9（385aa）をコードする遺伝子を増幅し、続いて pGEM-Te ベクター（プロメガ社製）への挿入を行った。塩基配列を定法にて確認した後、制限酵素 EcoRI-HindIII を用いて切断した遺伝子断片を pET41a ベクター（Novagen 社製）に挿入し、発現ベクター pET41a-DUSP9 を構築した。

配列番号 288（F）：GAATTCATGGAGGGTCTGGGCCGCTC

配列番号 289（R）：CTCGAGGGTGGGGGCCAGCTCGAAG

続いて、発現ベクター pET41a-DUSP9 を用いて上項と同様に GST 融合 DUSP9（1-385aa）タンパク質の調製を行い、マウス免疫によるモノクローナル抗体の作製を実施した。そして、抗 DUSP9 抗体#8901 を作製した。

13-2. 抗 DUSP9 抗体を用いた DUSP9 タンパク質分子の検出

上記により調製した抗 DUSP9 抗体#8901 の反応性を確認するために、DUSP9 強制発現細胞株ならびに各種癌細胞株の細胞ライゼートを用い DUSP9 の検出を行った。

初めに、DUSP9 強制発現 COS7 細胞を用いウエスタンブロット解析により抗 DUSP9 抗体#8901 の反応性を確認した。動物細胞発現ベクターは前述の DUSP9 をコードする cDNA を pcDNA4Mys-His（Invitrogen 社製）に挿入した DUSP9 遺伝子発現ベクター pcDNA4-DUSP9 を使用した。すなわち、1 μ g の発現ベクター pcDNA4-DUSP9 を 5×10^4 個の COS7 細胞に FuGene6 試薬（ロシュダイアグノスティック社製）を用いて導入し、DUSP9 を一過性発現させた。発現ベクター導入 3 日後の細胞を回収し、培養細胞を RIPA 緩衝液（150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩（pH8.0））にて可溶化することで細胞ライゼートを調製した。その 3 mg タンパク質相当量のライゼートを SDS-ポリアクリルアミドゲルに供し、SDS-PAGE によりタンパク質を分離した後、Hybond-P（アマシャムバイオサイエンス社製）に転写した。そして一次抗体として DUSP9 抗体（1 μ g/mL）を使用し、二次抗体に HRP 標識抗マウス IgG 抗体（ジャクソン社製）を用い、ECL プラス（アマシャムバイオサイエンス社製）による検出を行ったところ、約 42kDa 付近に DUSP9 と考えられるバンドが検出された。

同時に各種癌細胞株の細胞ライゼートに関して同様にウエスタンブロット解析

を行った。その結果、GeneChipU133 の解析結果と一致し、mRNA 発現スコアが高い細胞株においてのみ分子量約 42kDa の全長 DUSP9 と考えられるバンドを特異的に検出することに成功した（図 8 4）。

13-3. 抗 DUSP9 抗体を用いた肝細胞癌組織における DUSP9 のタンパク質の

5 発現解析

肝細胞癌の組織抽出物を用いて抗 DUSP9 抗体 #8901 によるウエスタンブロット解析を実施した。ヒト組織抽出物調製は、組織片に RIPA 緩衝液（150 mM 塩化ナトリウム、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸、0.1% SDS、50 mM トリスヒドロキシアミノメタン塩酸塩（pH8.0））を添加して超音波破碎後、遠心して上清画分を回収して行った。各々の抽出サンプルについて蛋白質濃度をブラッドフォード法で定量し、4mg/mL となるように調製した後、SDS-サンプルバッファーと等量混合し、95℃で 5 分間加熱処理を行った。12%ポリアクリルアミドゲルを調製して抽出物サンプルを 10mg ずつアプライし、SDS-PAGE を行った。

15 上記と同様に、抗 DUSP9 抗体 #8901 によるウエスタンブロット解析を実施したところ、特異的な 42kDa 付近のバンドが、癌部特異的に検出された（図 8 5）。特に低分化型肝細胞癌において 3 例中 3 例にて検出された。

以上の結果により、TEG63 : DUSP9 分子は癌部位において遺伝子発現亢進のみならず、タンパク質レベルにおいても癌部および癌細胞株において、発現亢進していることがモノクローナル抗体を用いることにおいて証明された。このことにより、モノクローナル抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における有用性が示された。

実施例 1 4

25 14-1. 抗 CystatinSN 抗体の作製

TEG47:CystatinSN に関して、抗 CystatinSN 抗体を用いた癌の検出が可能かどうかを明らかにするために、抗 CystatinSN 抗体の作製を行った。

すなわち、CystatinSN の免疫用抗原としてアミノ酸の部分配列（60aa から 75aa）をペプチドタンパク質として（GenBank No. : NM_001898 参照）、常法によりペプチド配列合成を実施した。ペプチド N 末端に C : システイン残基を付加し、Keyhole limpet hemocyanin (KLH) にコンジュゲーションし免疫原

とした。そしてモノクローナル抗体は上項と同様に作製した。そしてモノクローナル抗体の単離に成功した。

ペプチド配列： C-KDDYYRRPLRVLRARQ（配列番号 290）

14-2. 抗 CystatinSN 抗体を用いた大腸癌組織における CystatinSN のタンパク質の発現解析

5

大腸癌の組織抽出物を用いて抗 CystatinSN 抗体によるウエスタンブロット解析を実施した。ヒト組織抽出物調製およびウエスタンブロット解析は上項と同様に実施した。抗 CystatinSN 抗体（4 µg/mL）によるウエスタンブロット解析を実施したところ、特異的な 15kDa 付近のバンドが、癌部特異的に検出された

10 （図 86）。CystatinSN の予測分子量が約 16kDa であることから、癌部において特異的に CystatinSN が発現亢進していることが明らかとなった。

以上の結果により、TEG47:CystatinSN 分子は癌部特異的にタンパク質レベルにおいて発現亢進していることが明らかになったことにより、モノクローナル抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における有用性が示された。

15

実施例 15

抗 SFRP4 抗体の作製

TEG56：SFRP4 に関して、抗 SFRP4 抗体を用いた癌の検出が可能かどうかを明らかにするために、抗 SFRP4 抗体の作製を行った。

20 15-1. SFRP4 cDNA の単離

SFRP4 の発現を行うために、まず SFRP4 の cDNA を以下のようにして単離した。胃癌組織より前述の方法に従い一本鎖 cDNA を調製し、それを鋳型として EcoRI または XhoI の制限酵素サイトのついたプライマー GC898（配列番号 291）と GC899（配列番号 292）を用いて PCR 法にて、目的サイズと一致する約 1000bp 付近のバンドの検出に成功した。PCR 用酵素および試薬には、アドバンテージ HF ポリメラーゼミックス（Advantage HF Polymerase Mix；クロンテック社製）およびアドバンテージ HF PCR バッファー（Advantage HF PCR buffer）、200 µM デオキシヌクレオチド三リン酸、0.2 µM プライマーを用い、cDNA 1 µL を鋳型にした PCR（94℃ 30 秒、68℃ 30 秒、72℃ 3 分、35 サイクル）を行った。PCR 法で得られた特異的増幅断片は DNA ライゲーションキット（タカラ社製）を用いて pGEM-T easy ベクタ

30

ー（プロメガ社製）に挿入し、塩基配列を定法により確認したところ、単離した cDNA が SFRP4 に相当することが明らかとなった。

なお、プライマー GC898 は SFR4_ORF 遺伝子（GenBank: NM_003014）の 5'-端にハイブリダイズするように、そして GC899 は 3'-端にハイブリダイズするようにデザインした。

配列番号 291（GC898）：CGGGATCCATGTTCTCTCCATCCTAGTGG

配列番号 292（GC899）：CGCTCGAGACACTCTTTTCGGGTTTGTTC

15-2. SFRP4 の免疫用抗原の調製

SFRP4 の免疫用抗原として上記の全長 SFRP4 配列を GST 結合型タンパク質として、組み換え体の調製を実施した。すなわち、上記の pGEM-T に挿入された SFRP4 配列を、制限酵素 EcoRI-XhoI を用いて切断し、そして pET41a ベクター（Novagen 社製）に挿入し、発現ベクター GST-SFRP4 を構築した。

GST 融合抗原タンパク質の調製、およびマウス免疫によるモノクローナル抗体の作製は上項と同様に実施した。その結果、抗 SFRP4 モノクローナル抗体 A7113 を作製した。

15-3. 抗 SFRP4 抗体を用いた胃組織における SFRP4 のタンパク質の発現解析

胃癌の組織抽出物を用いて抗 SFRP4 抗体によるウエスタンブロット解析を実施した。上項と同様に、抗 SFRP4 抗体 A7113（40 μ g/mL）によるウエスタンブロット解析を実施したところ、癌部において特異的な約 50 kDa 付近のバンドが検出された（図 87）。

同時に上記でクローニングした SFRP4 配列を挿入した発現ベクター SFRP4_pcDNA4His-Myc（Invitrogen 社）を COS7 細胞に強制発現させ、その細胞ライゼートに対する抗 Myc 抗体（5 千倍希釈、Invitrogen）によるウエスタンブロット解析を実施したところ、臨床検体で検出されたものと同一サイズのバンドが検出された（図 88）。そのため、臨床検体で抗 SFRP4 モノクローナル抗体により検出された 50kDa のバンドは SFRP4 であると考えられ、モノクローナル抗体により SFRP4 が癌部での亢進が特異的に検出されたことが明らかとなった。さらに、SFRP4 を強制発現させた COS7 細胞の培養上清の解析を試みたところ、シグナル配列を持つ SFRP4 が培養上清に分泌することが明らかとなった（図 88）。

以上の結果により、TEG56:SFRP4 分子は癌部特異的にタンパク質レベルにおいても発現が亢進し、かつ、癌細胞において分泌されていることが示唆されたことにより、モノクローナル抗体を用いた癌組織、および血清を用いた診断における有用性が示された。

5

産業上の利用性

本発明の遺伝子、タンパク質および抗体は、癌の診断および治療、ならびに癌の治療薬の開発において用いることができる。

10

請求の範囲

1. 配列番号1-65のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメント。
- 5 2. 配列番号1、2、28、29、30、31、32、51、52、60および61のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメント。
3. 請求項2記載のタンパク質またはそのフラグメントを含む、肺癌を診断または治療する為の組成物。
- 10 4. 配列番号3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、22、23、24、25、26、27、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、53、54および55のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメント。
5. 請求項4記載のタンパク質またはそのフラグメントを含む、胃癌を診断または治療する為の組成物。
- 15 6. 配列番号3、7、20、21、46、47、48、49および50のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメント。
7. 請求項6記載のタンパク質またはそのフラグメントを含む、大腸癌を診断または治療する為の組成物。
- 20 8. 配列番号14、15、16、17、18、19、43、44、45、56、57、58、59、62、63、64および65のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する遺伝子によりコードされるタンパク質またはそのフラグメント。
- 25 9. 請求項8記載のタンパク質またはそのフラグメントを含む、肝癌を診断または治療する為の組成物。
10. 前記遺伝子が、配列番号1、9、10、14、20、22、24、25、26、27、28、29、32、38、39、40、44、51、52、53、54および58のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する、請求項1記載のタンパク質またはそのフラグメント。
- 30 11. 前記遺伝子が、配列番号1、9、10、14、20、22、24、25

および 26 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を有する、請求項 1 記載のタンパク質またはそのフラグメント。

12. 配列番号 66-123 のいずれかに記載されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 記載のタンパク質またはそのフラグメント。

5 13. 請求項 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11 および 12 のいずれかに記載のタンパク質またはそのフラグメントを認識する抗体。

14. 配列番号 1-65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列もしくはこれに相補的なヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、およびこれらのポリヌクレオチドと高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド。

10 15. 配列番号 1-65 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列の少なくとも 12 個の連続するヌクレオチド配列もしくはこれに相補的なヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、およびこれらのポリヌクレオチドと高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする少なくとも 12 個のヌクレオチドを有するポリヌクレオチド。

16. 配列番号が 1, 2, 28, 29, 30, 31, 32, 51, 52, 60 および 61 のいずれかである、請求項 14 または 15 記載のポリヌクレオチド。

17. 請求項 16 記載のポリヌクレオチドを含む、肺癌を診断または治療する為の組成物。

20 18. 配列番号が 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 53, 54 および 55 のいずれかである、請求項 14 または 15 記載のポリヌクレオチド

25 19. 請求項 18 記載のポリヌクレオチドを含む、胃癌を診断または治療する為の組成物。

20. 配列番号が 3, 7, 20, 21, 46, 47, 48, 49 および 50 のいずれかである、請求項 14 または 15 記載のポリヌクレオチド

21. 請求項 20 記載のポリヌクレオチドを含む、大腸癌を診断または治療する為の組成物。

30 22. 配列番号が 14, 15, 16, 17, 18, 19, 43, 44, 45, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 64 および 65 のいずれかである、請求

項 1 4 または 1 5 記載のポリヌクレオチド。

2 3. 請求項 2 2 記載のポリヌクレオチドを含む、肝癌を診断または治療する為の組成物。

2 4. 配列番号が 1、9、10、14、20、22、24、25、26、27、
5 28、29、32、38、39、40、44、51、52、53、54 および 58 のいずれかである、請求項 1 4 または 1 5 記載のポリヌクレオチド。

2 5. 請求項 1 4、15、16、18、20、22 および 2 4 のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

2 6. 請求項 2 5 記載のベクターを含む細胞。

10 2 7. 抗癌活性を有する化合物を同定する方法であって、
培養ヒト細胞を試験化合物と接触させ、そして
前記細胞において配列番号 1 - 6 5 のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む遺伝子の発現量の変化を引き起こす化合物を抗癌活性を有する化合物として同定する

15 の各工程を含む方法。

2 8. 請求項 1、2、4、6、8、10、11 および 1 2 のいずれかに記載のタンパク質、または請求項 1 4、15、16、18、20、22 および 2 4 のいずれかに記載のポリヌクレオチドの発現量を測定することを特徴とする癌の診断方法

20 2 9. C20orf102 タンパク質を検出することを特徴とする癌の診断方法。

3 0. 癌が肺癌、肝癌、または膀胱癌である請求項 2 9 記載の診断方法

3 1. 分泌された C20orf102 タンパク質を検出することを特徴とする請求項 2 9 記載の診断方法。

25 3 2. C20orf102 タンパク質を認識する抗体を用いることを特徴とする請求項 2 9 記載の診断方法。

3 3. 血液中、血清中、または血漿中の C20orf102 タンパク質を検出することを特徴とする請求項 2 9 記載の診断方法。

3 4. 以下の工程：

(a) 被験者から試料を採取する工程；

30 (b) 採取された試料に含まれる C20orf102 タンパク質を検出する工程を含む癌の診断方法。

35. 被験者から採取される試料が血液、血清、または血漿である請求項34記載の診断方法。

36. C20orf102 タンパク質細胞外領域を検出することを特徴とする請求項34記載の診断方法。

5 37. C20orf102 タンパク質を認識する抗体を用いることを特徴とする請求項34記載の診断方法。

1/66

TEG1

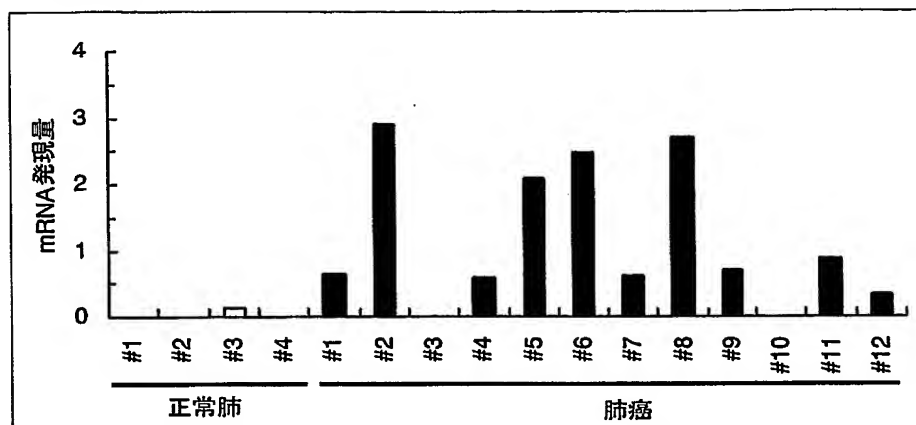


図1

TEG2(大腸癌)

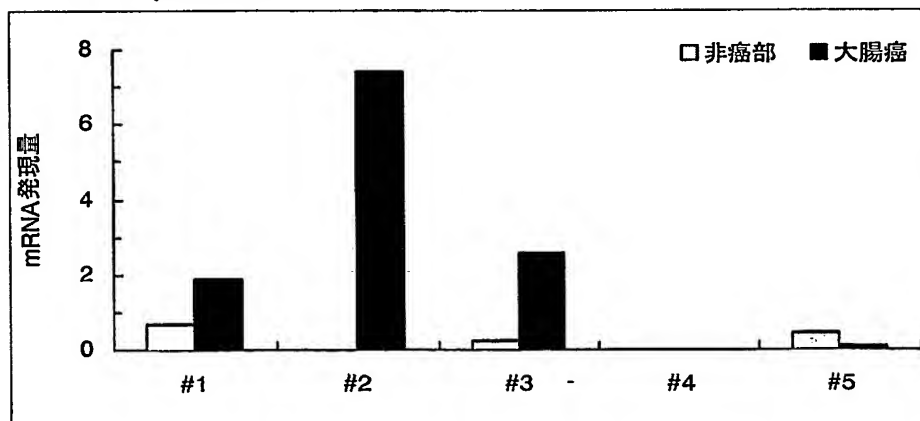


図2

2/66

TEG2 (胃癌)

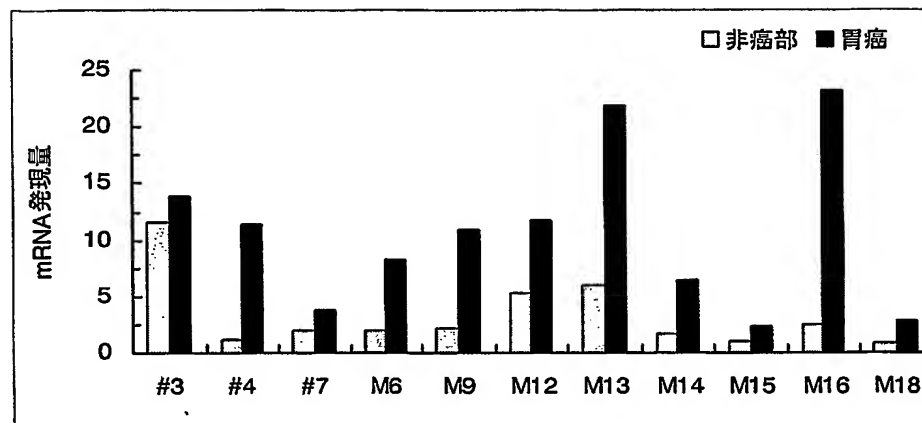


図3

TEG3

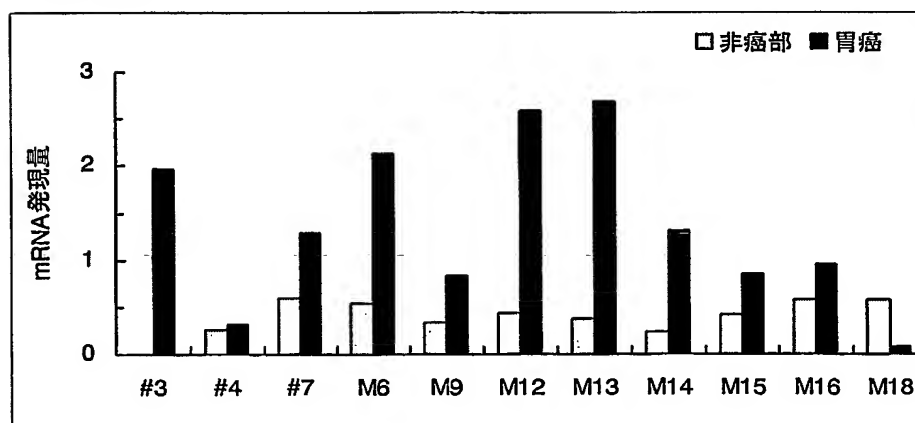


図4

3/66

TEG4

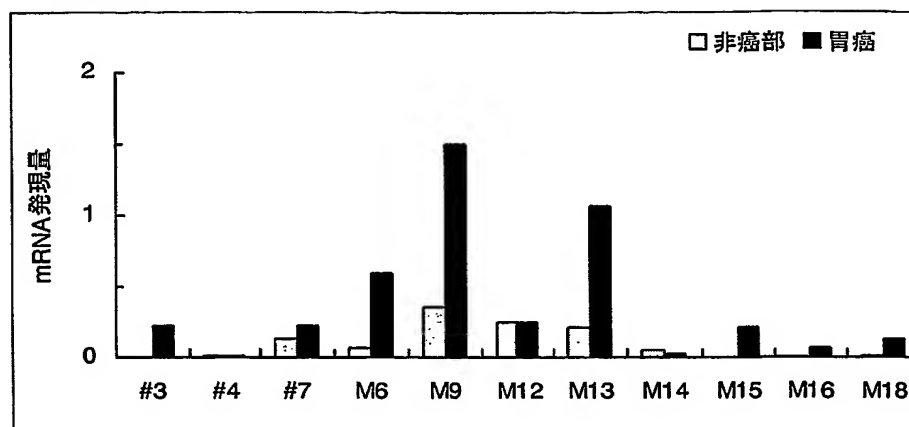


図5

TEG5

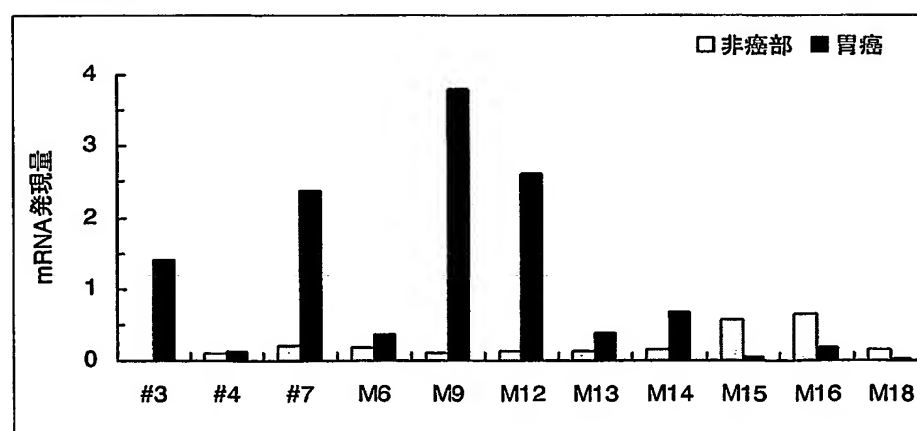


図6

4/66

TEG6(大腸癌)

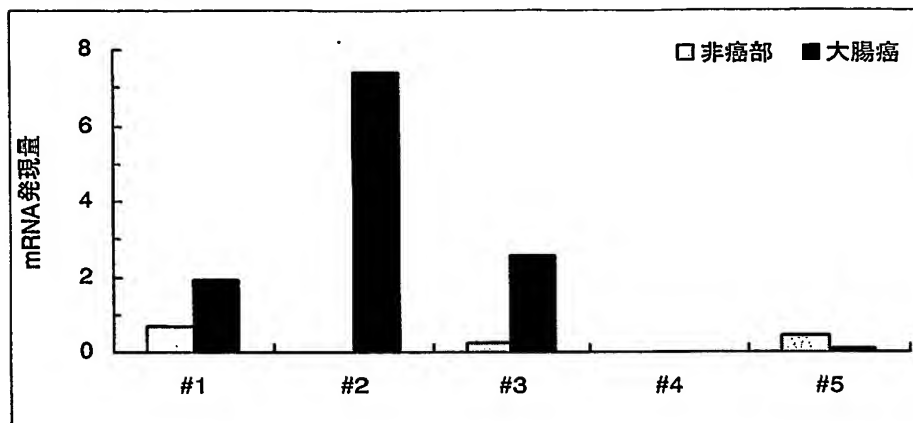


図7

TEG6(胃癌)

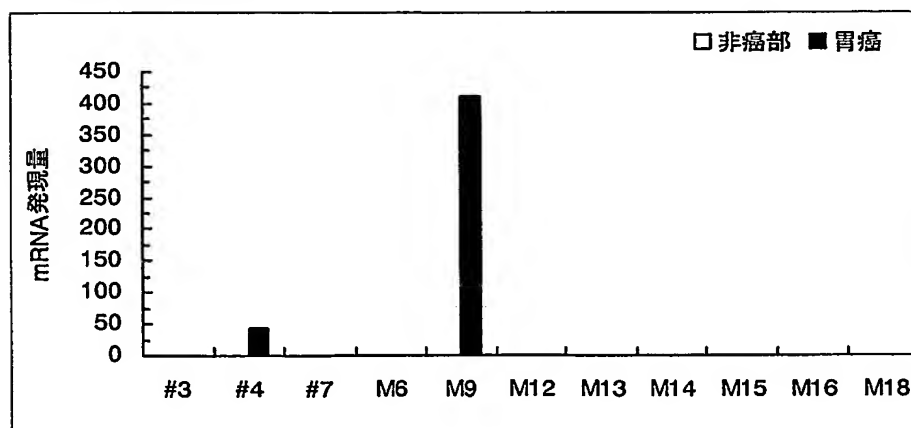


図8

5/66

TEG7

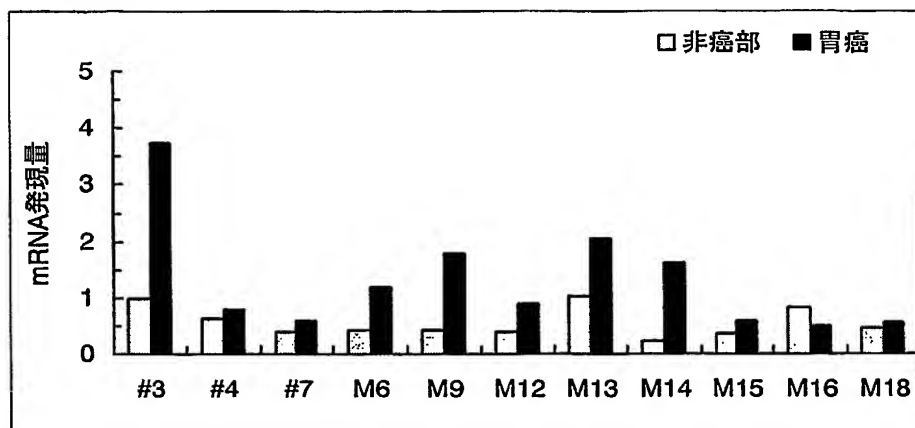


図9

TEG8

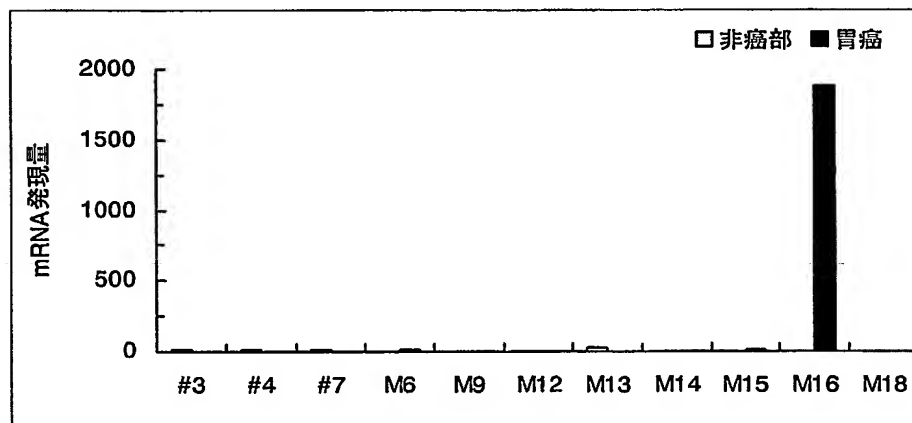


図10

6/66

TEG9

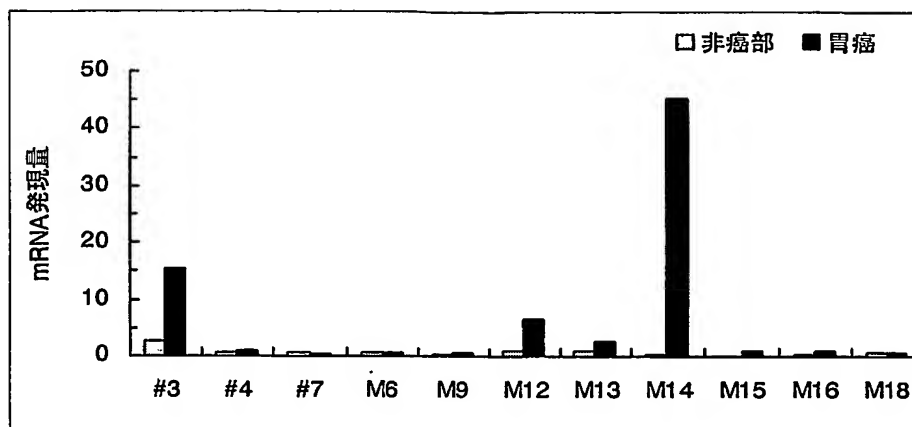


図11

TEG10

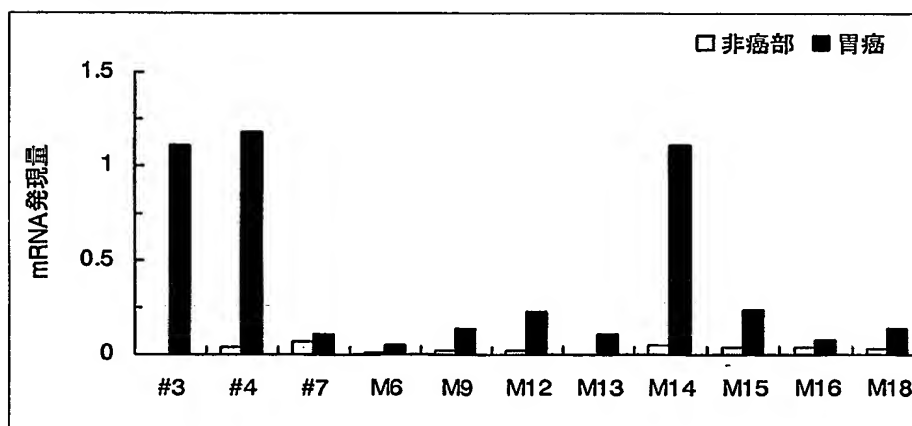


図12

7/66

TEG11

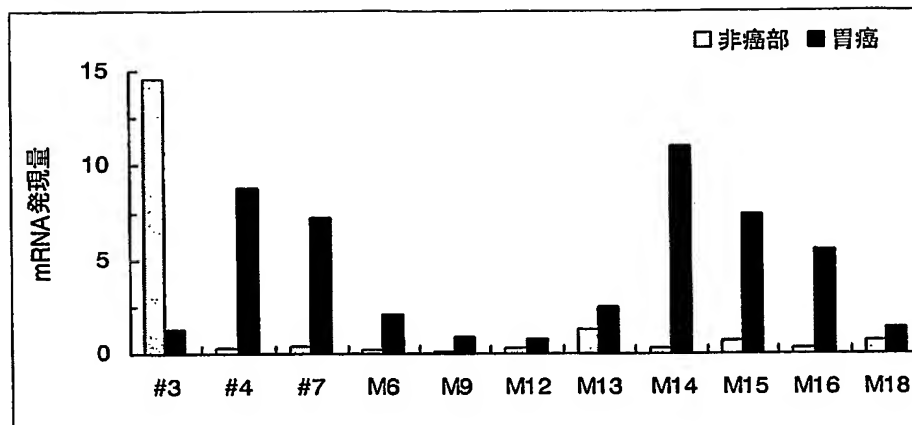


図13

TEG12

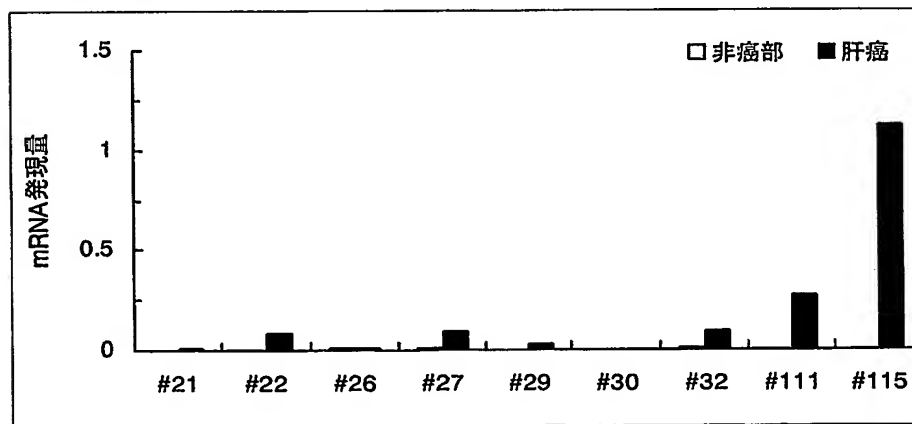


図14

8/66

TEG13

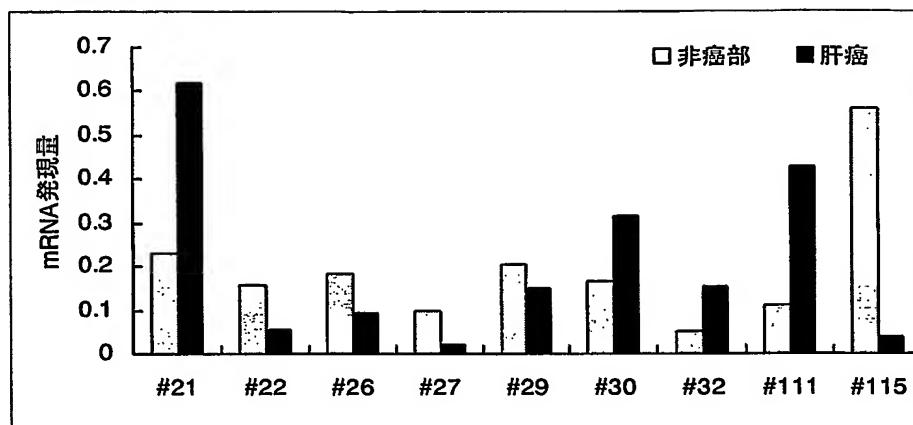


図15

TEG14

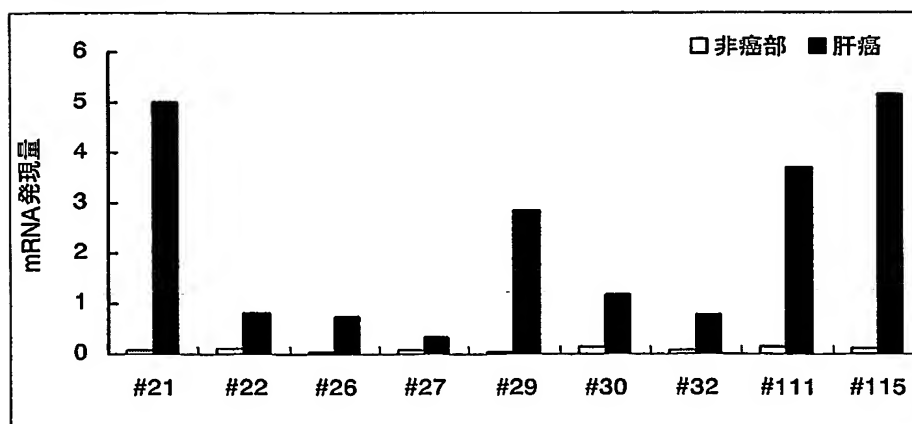


図16

9/66

TEG15



図17

TEG16

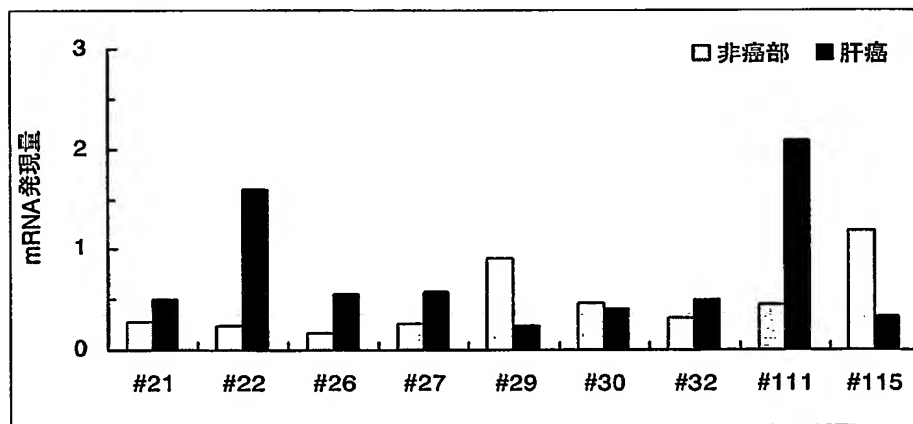


図18

10/66

TEG17

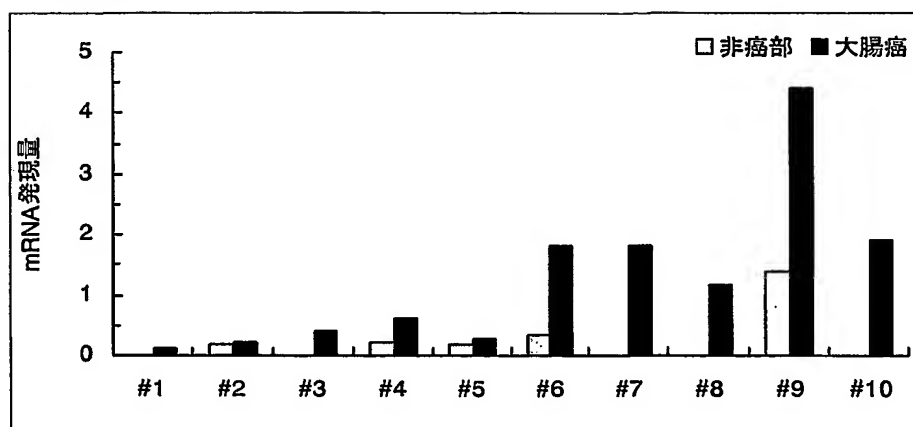


図19

TEG18

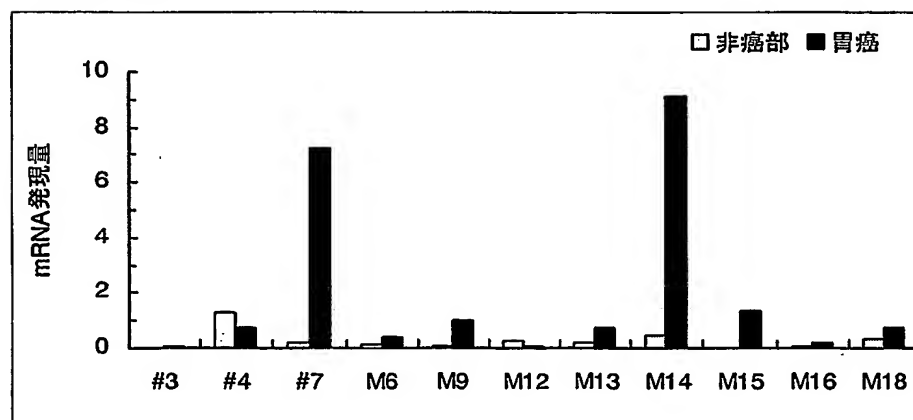


図20

11/66

TEG19

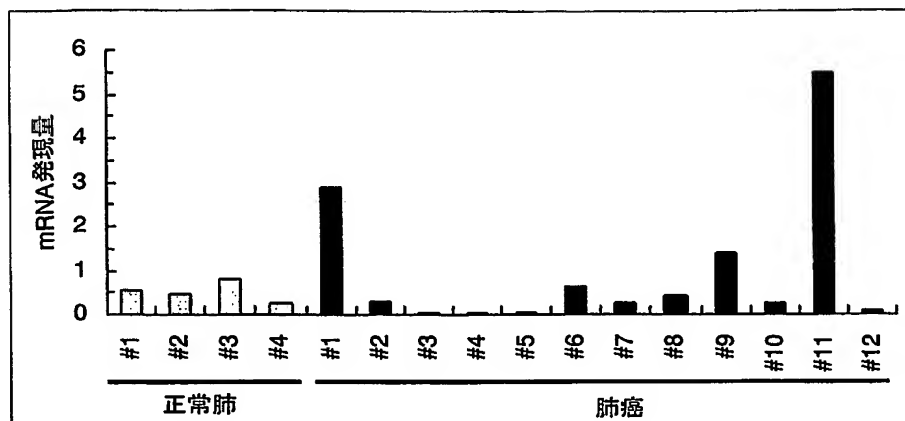


図21

TEG20

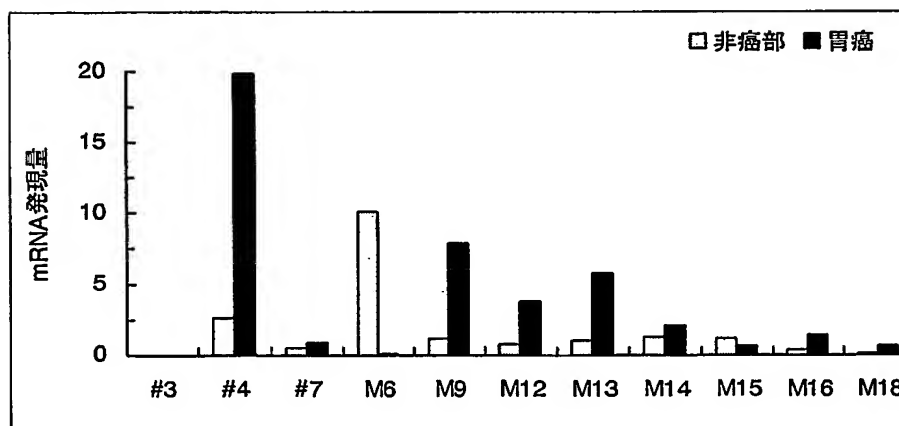


図22

12/66

TEG21



図23

TEG22

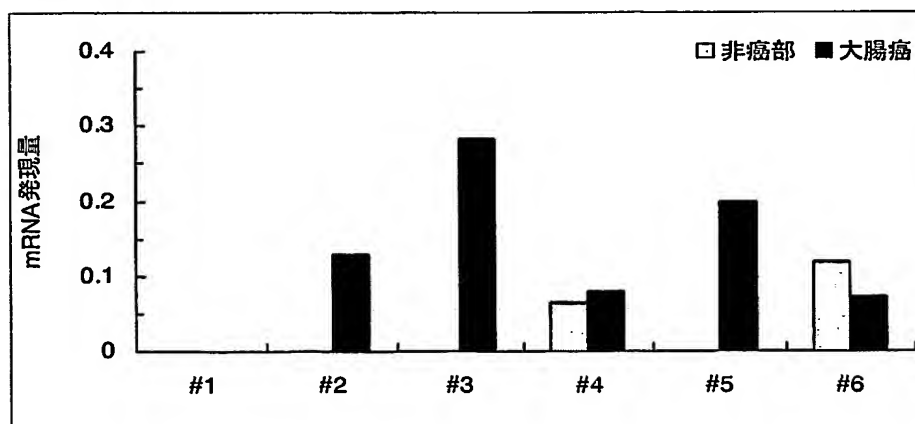


図24

13/66

TEG23

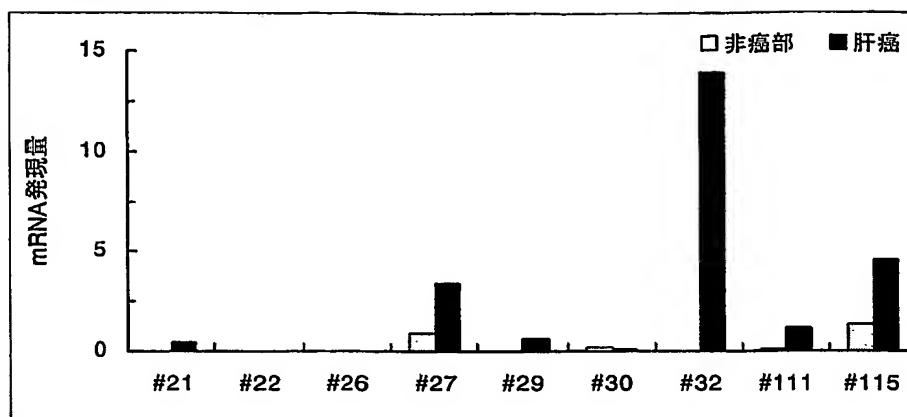


図25

TEG24

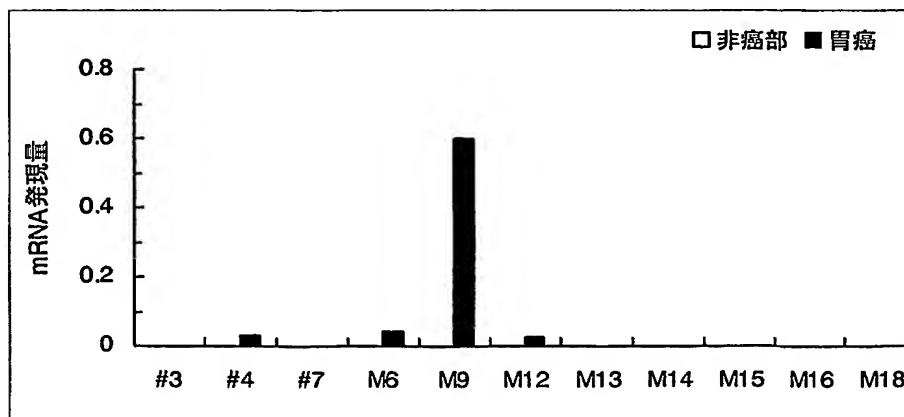


図26

14/66

TEG25

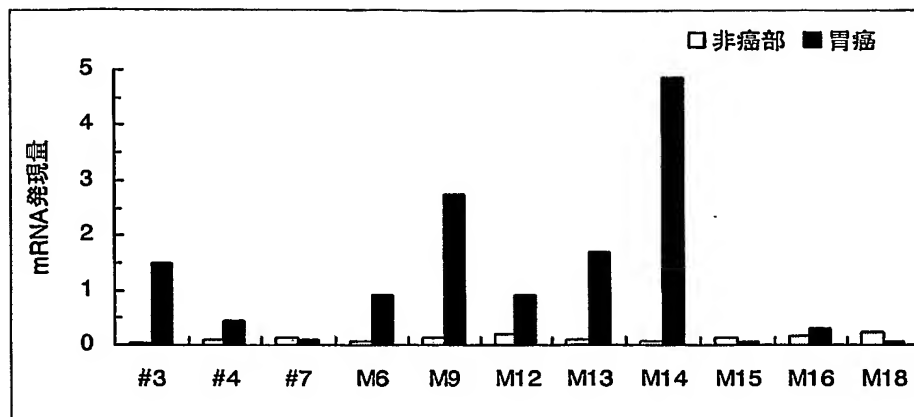


図27

TEG26

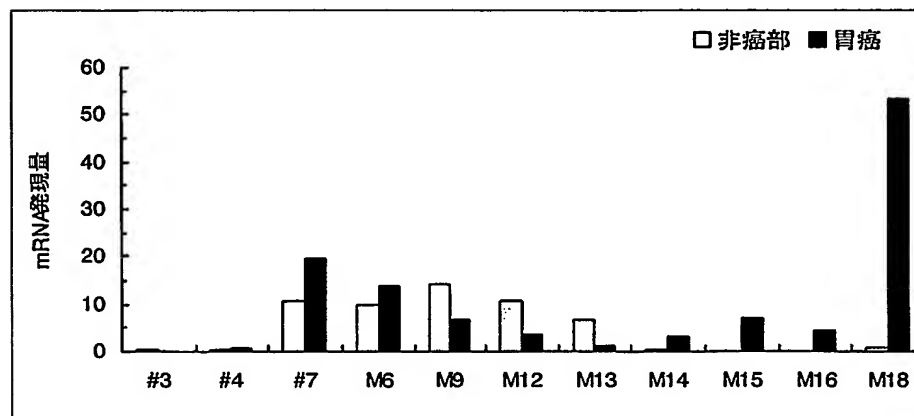


図28

15/66

TEG27

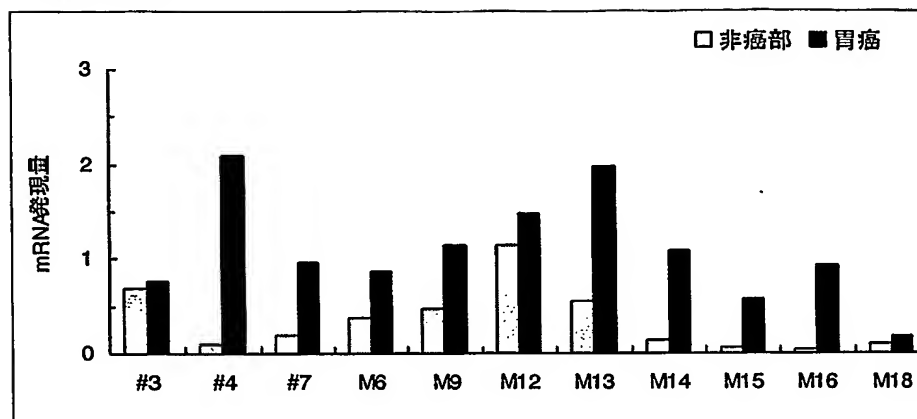


図29

TEG28

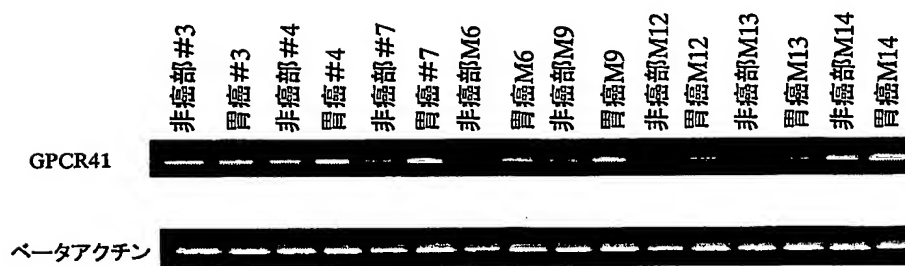


図30

16/66

TEG29

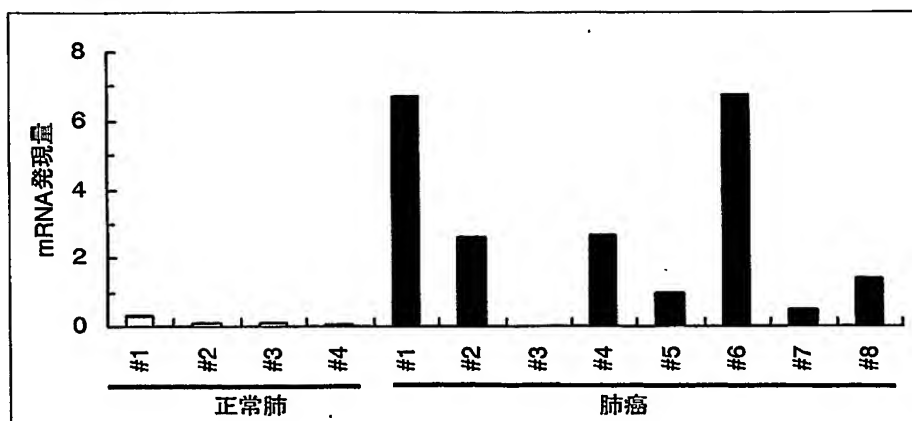


図31

TEG30

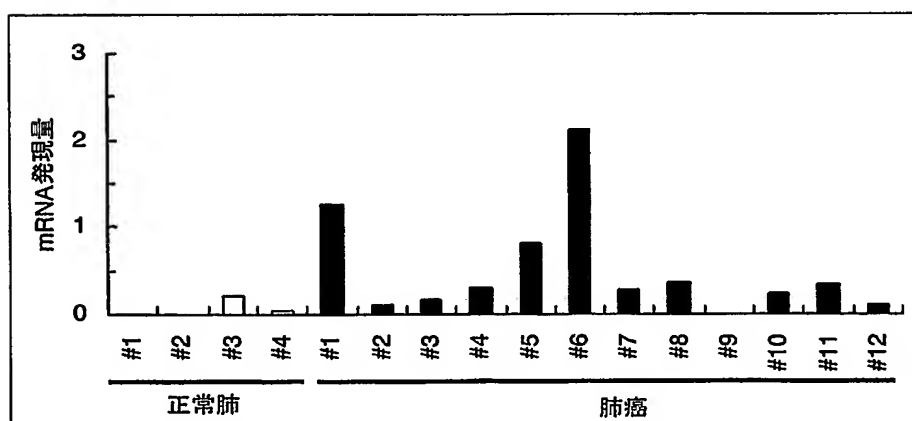


図32

17/66

TEG31

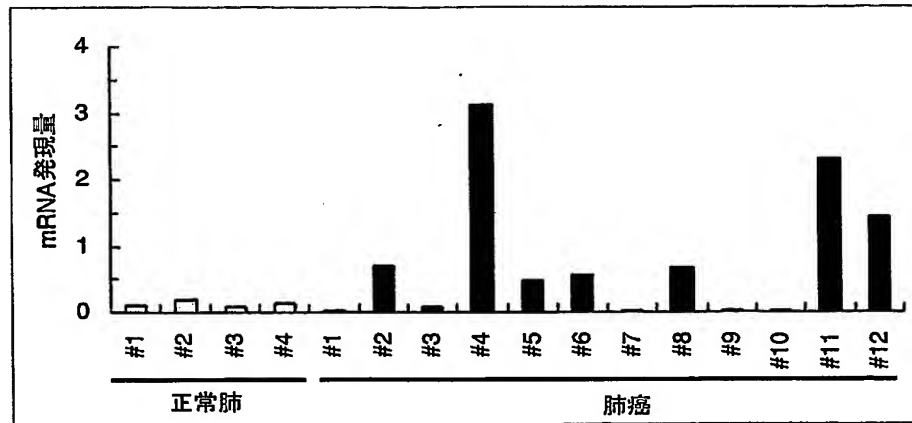


図33

TEG32

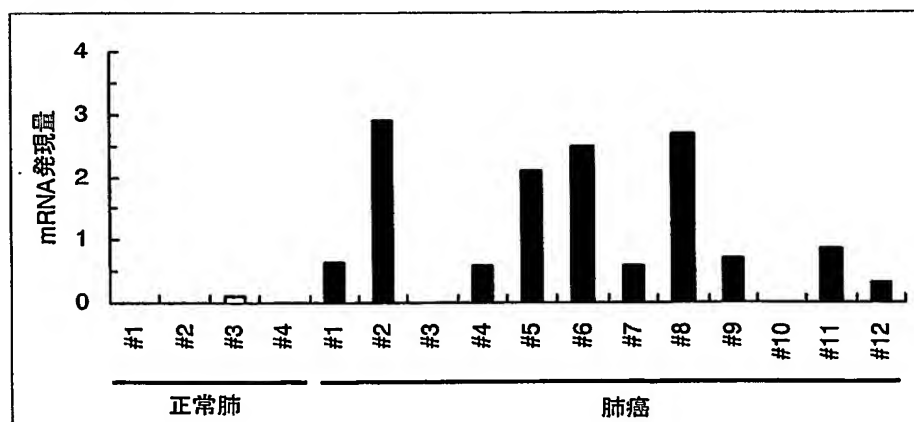


図34

18/66

TEG33

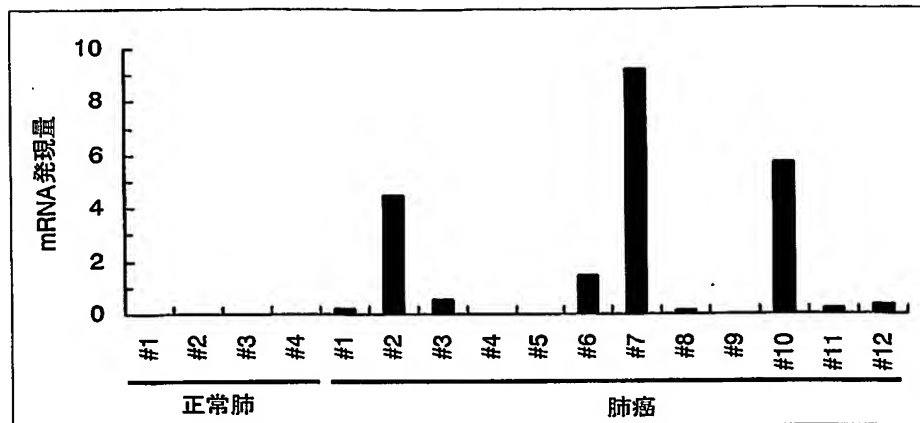


図35

TEG34

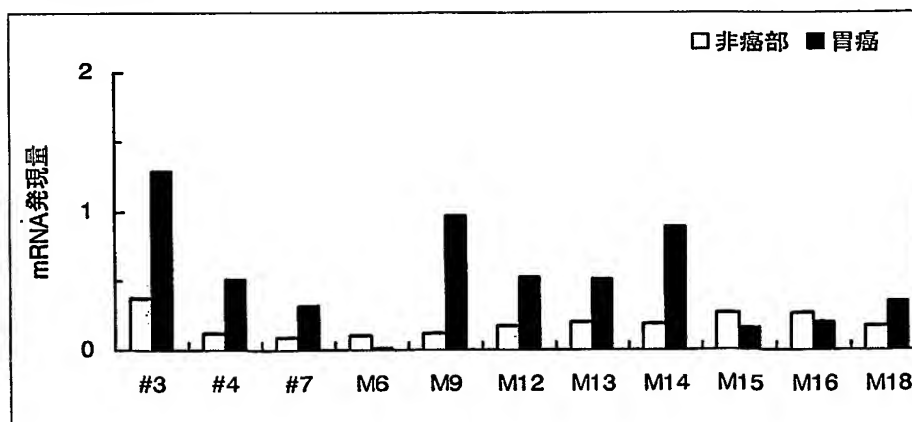


図36

19/66

TEG35

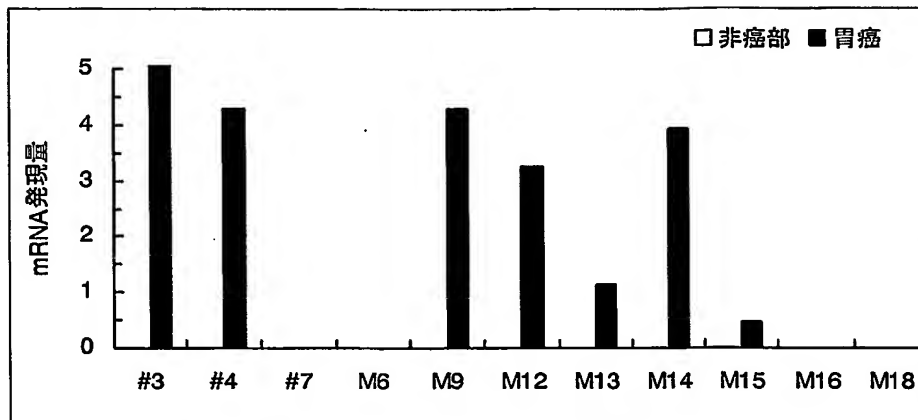


図37

TEG36

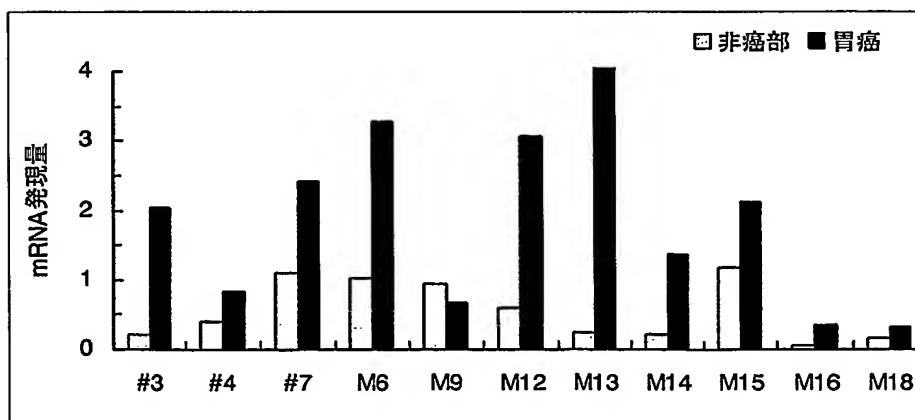


図38

20/66

TEG37

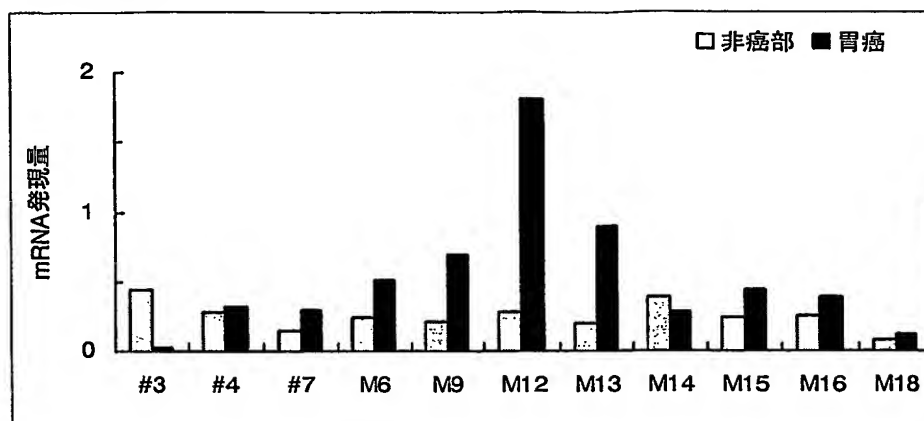


図39

TEG38

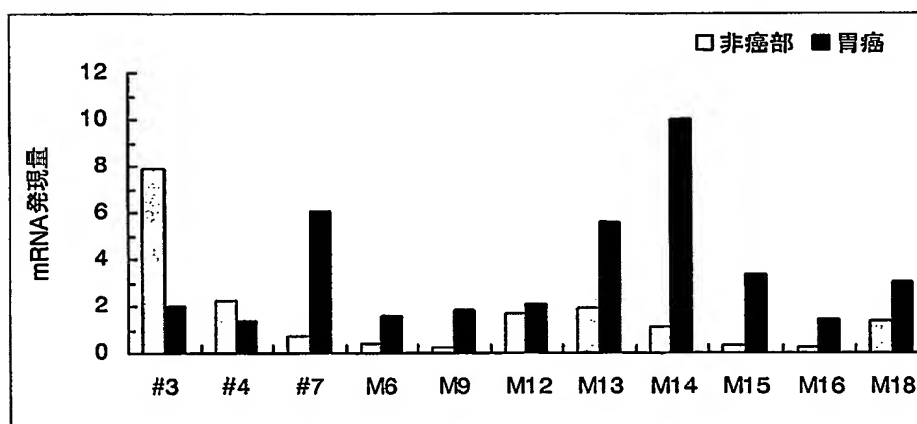


図40

21/66

TEG39

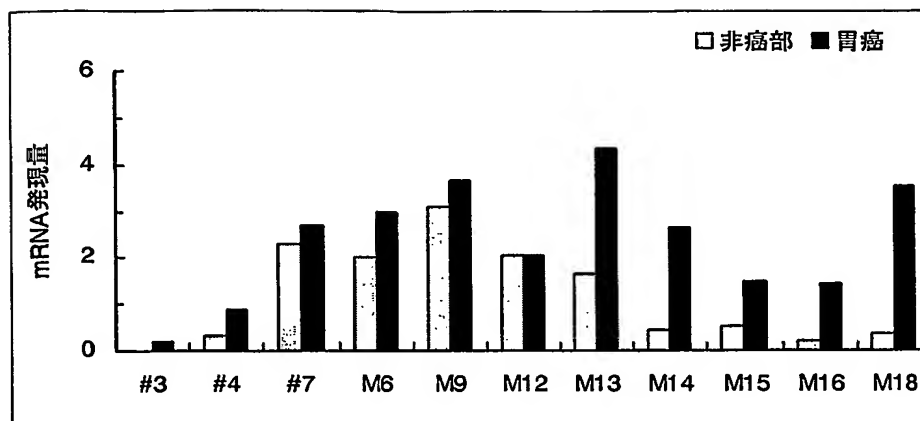


図41

TEG40

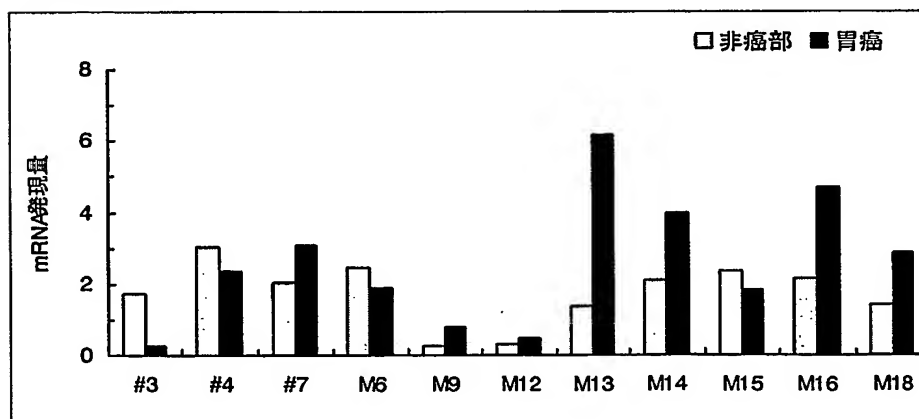


図42

22/66

TEG41

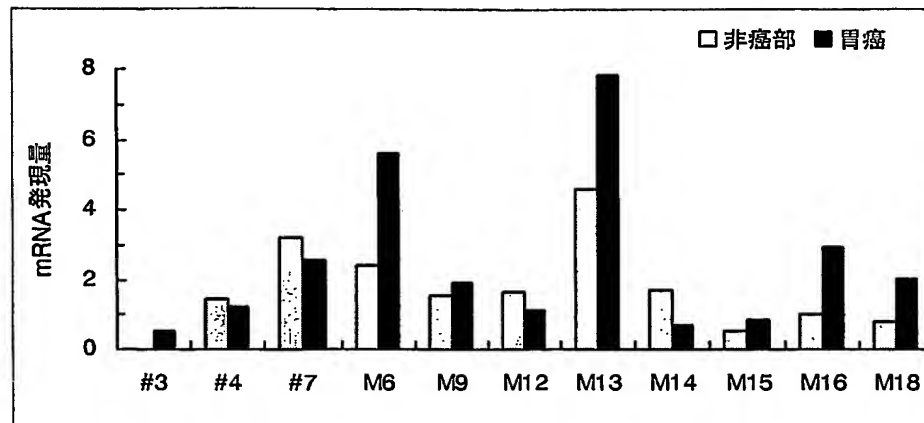


図43

TEG42

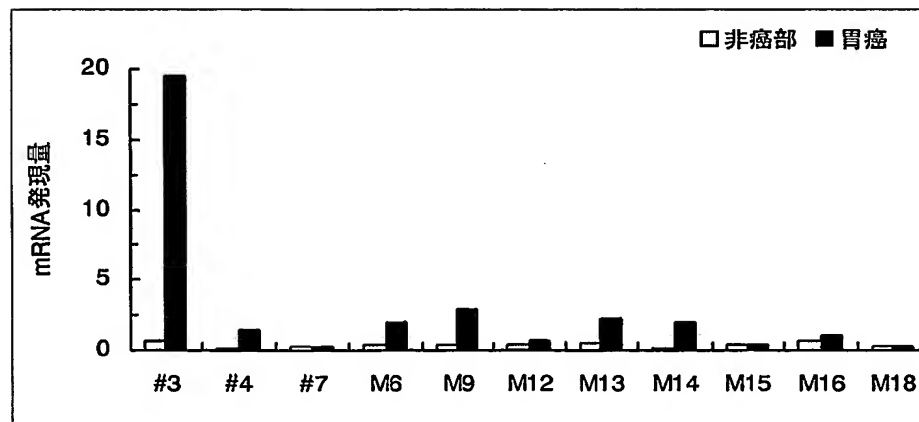


図44

23/66

TEG43

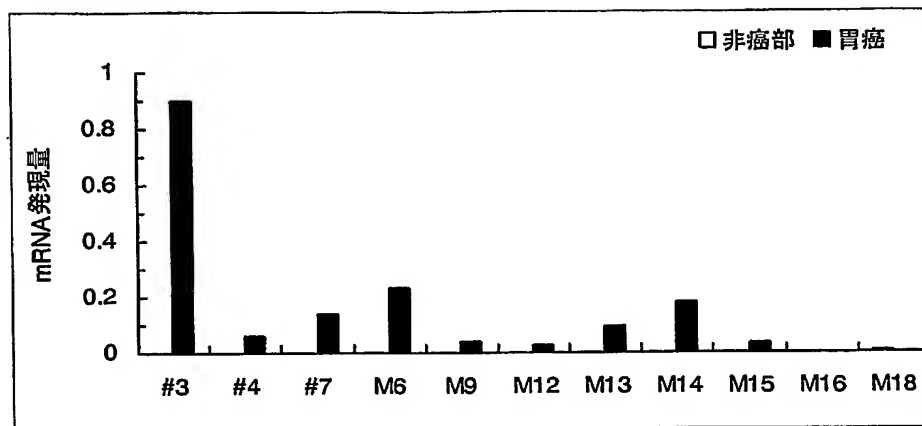


図45

TEG44

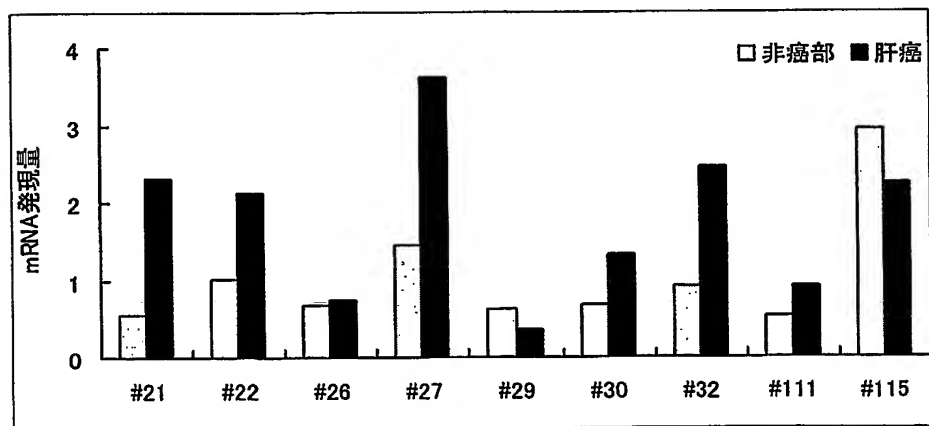


図46

24/66

TEG45

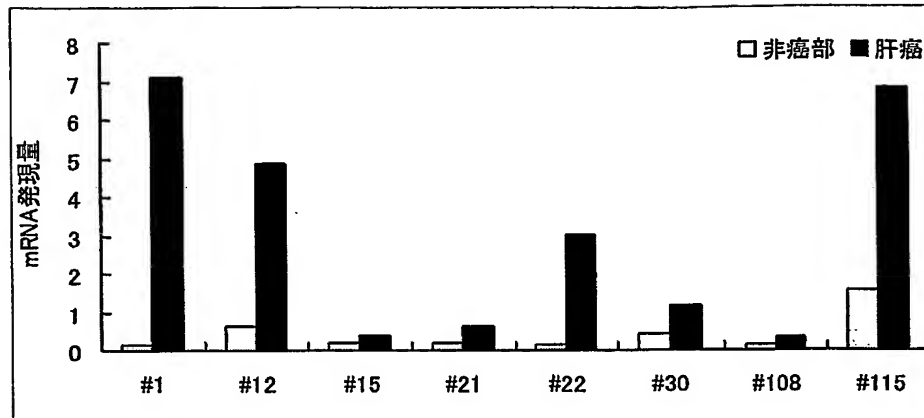


図47

TEG46

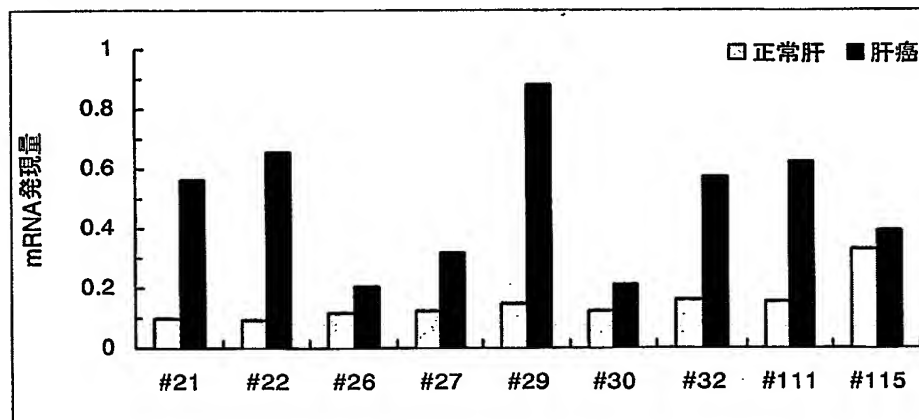


図48

25/66

TEG47

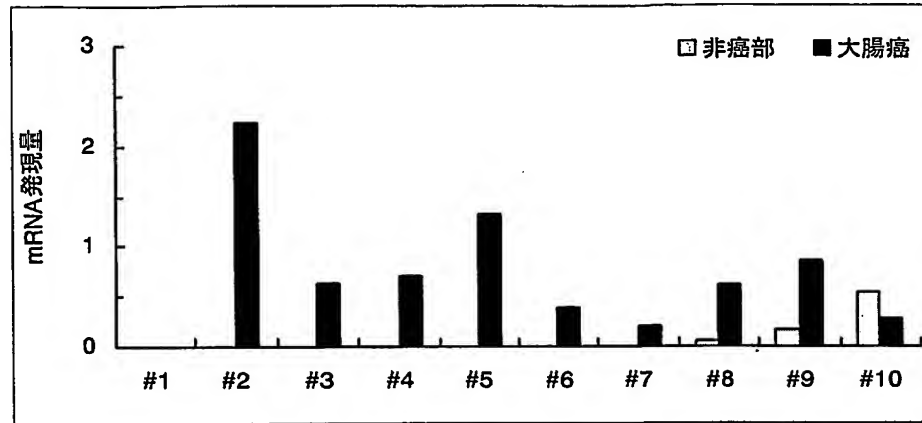


図49

TEG48

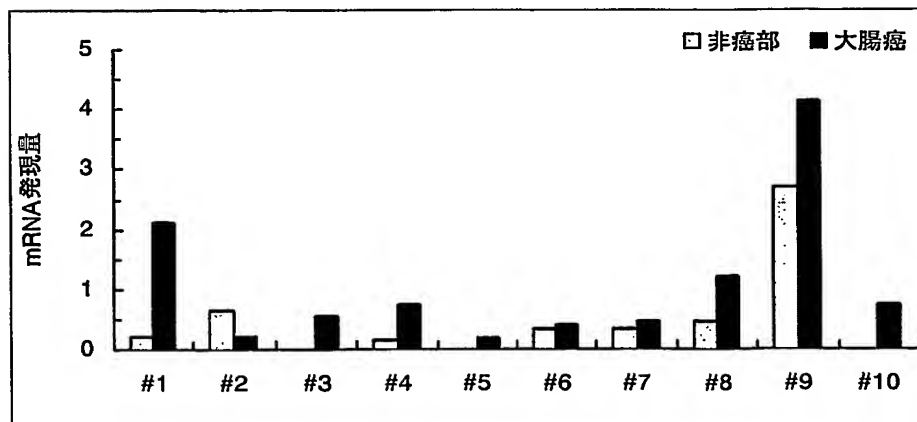


図50

26/66

TEG49

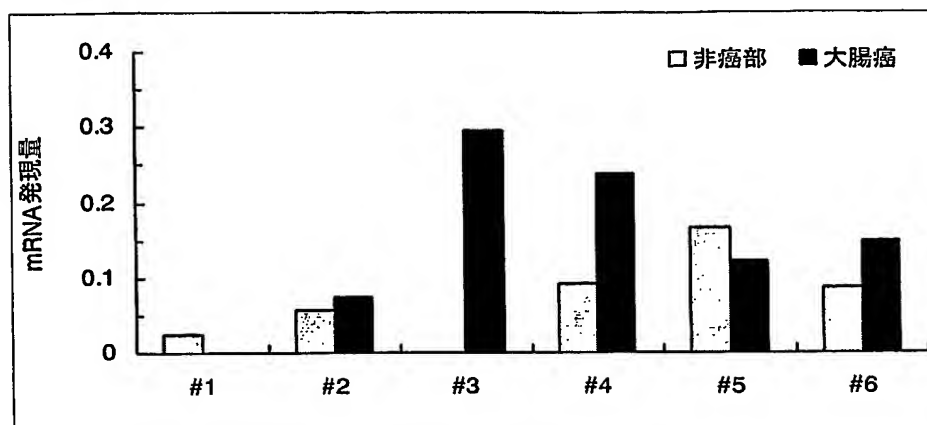


図51

TEG50

TOP1MT

ベータアクチン

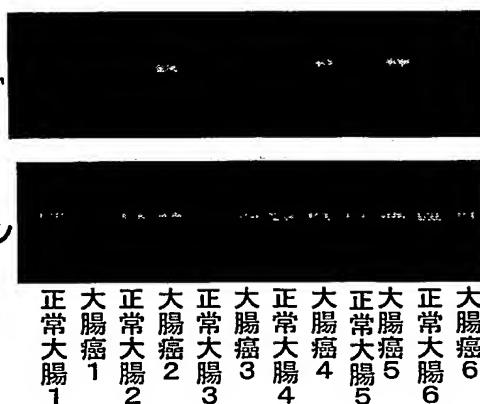


図52

27/66

TEG51

FKSG14

β-actin

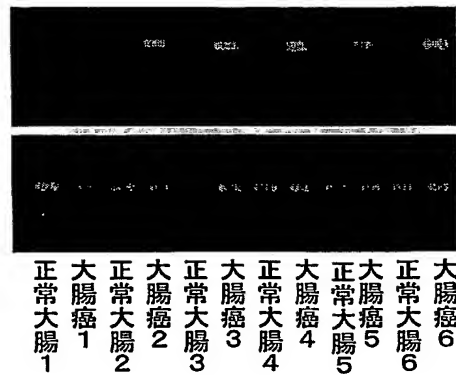


図53

TEG52

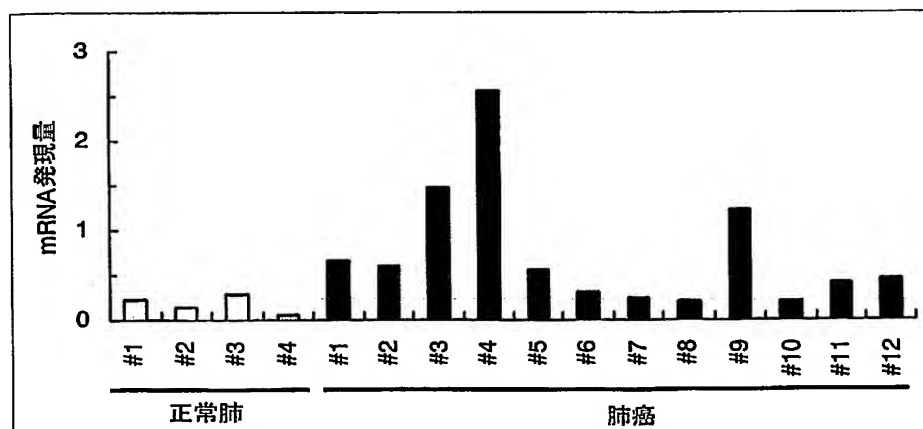


図54

28/66

TEG53

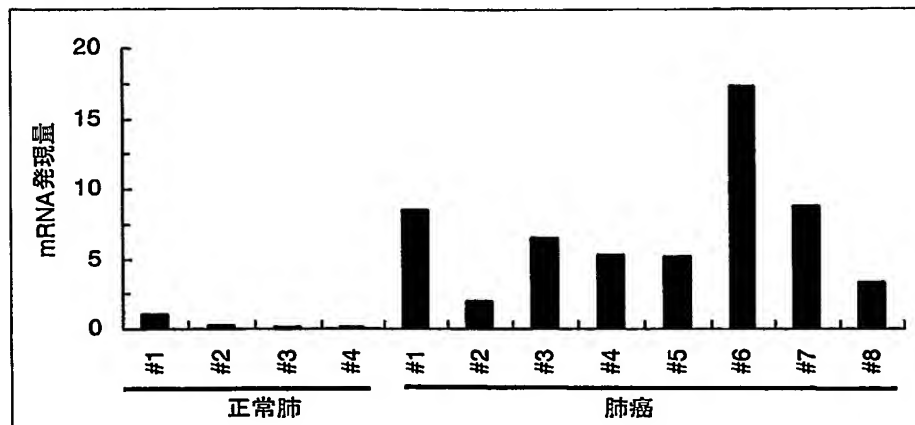


図55

TEG54

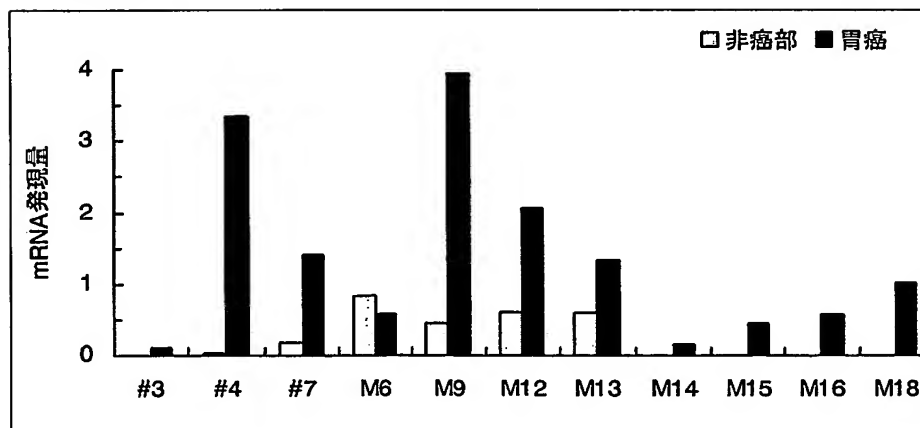


図56

29/66

TEG55

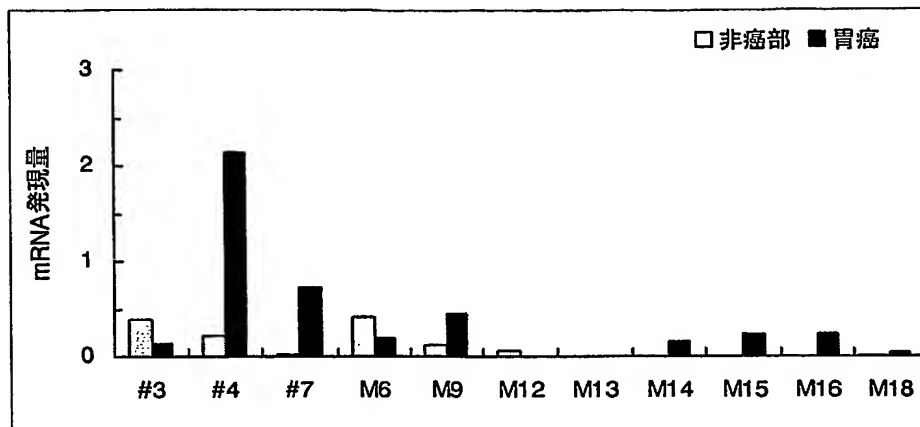


図57

TEG56

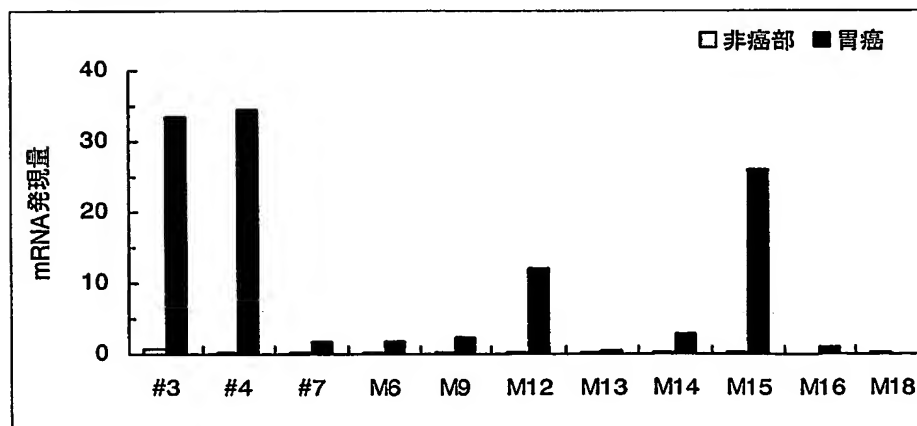


図58

30/66

TEG57

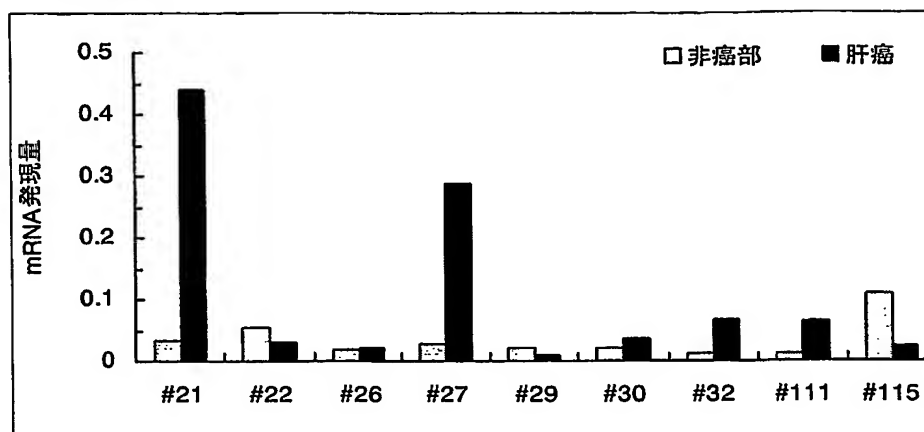


図59

TEG58

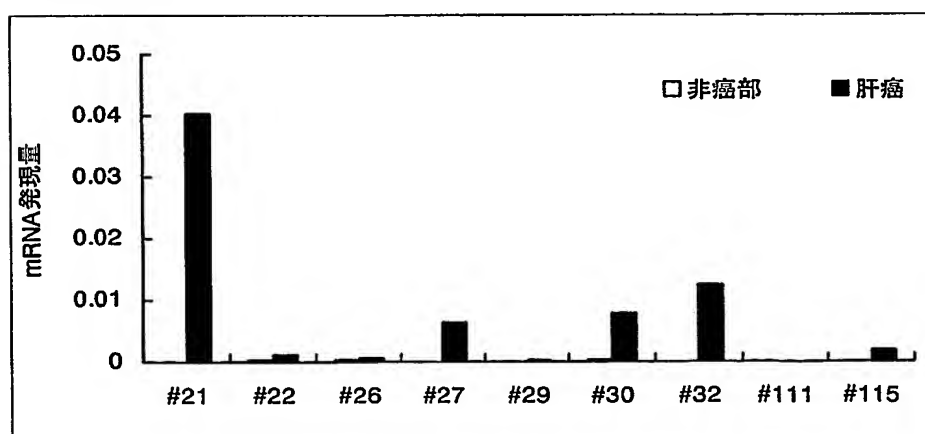


図60

31/66

TEG59

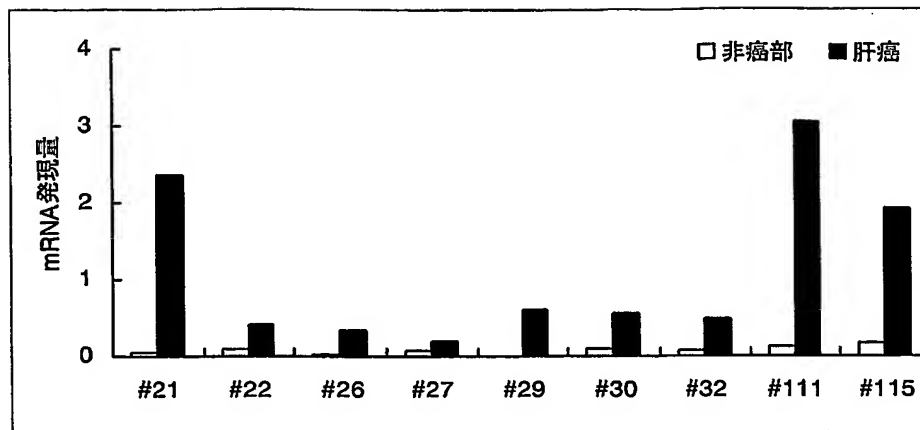


図61

TEG60

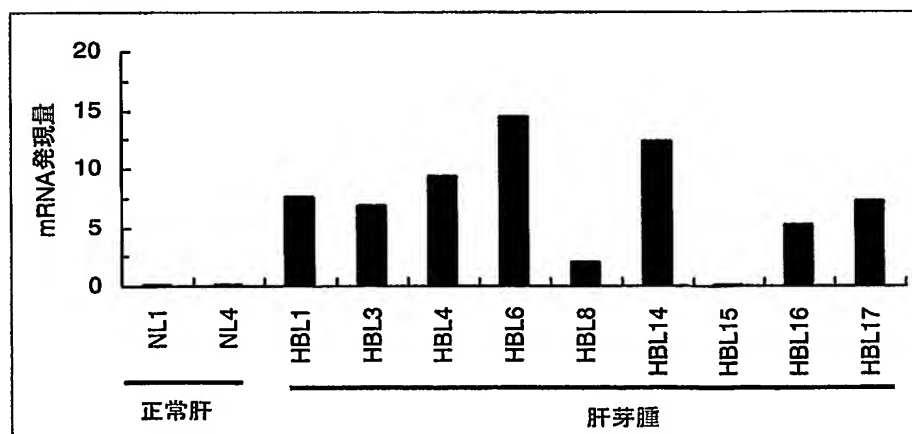


図62

32/66

TEG61

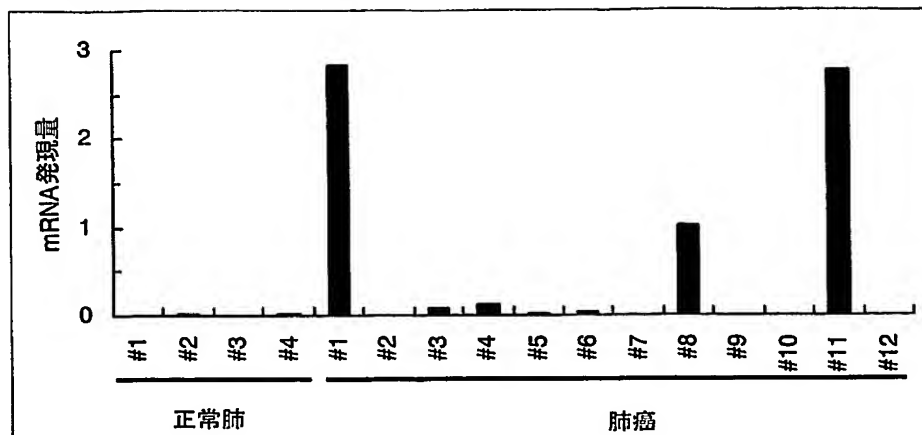


図63

TEG62

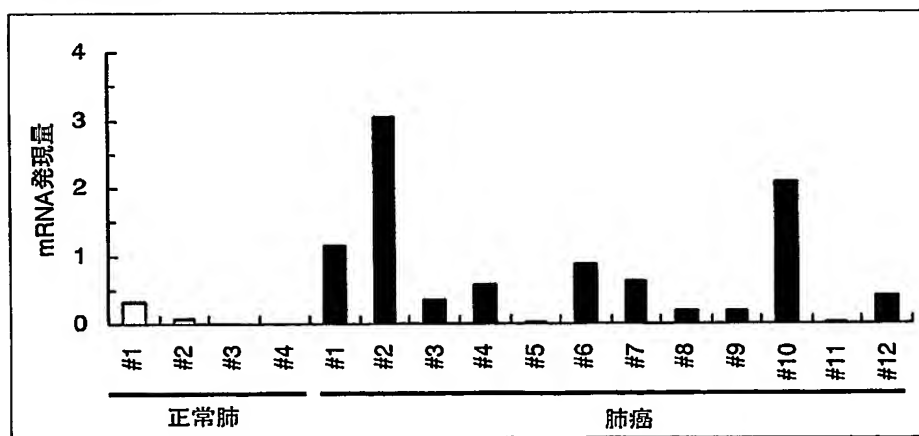


図64

33/66

TEG63

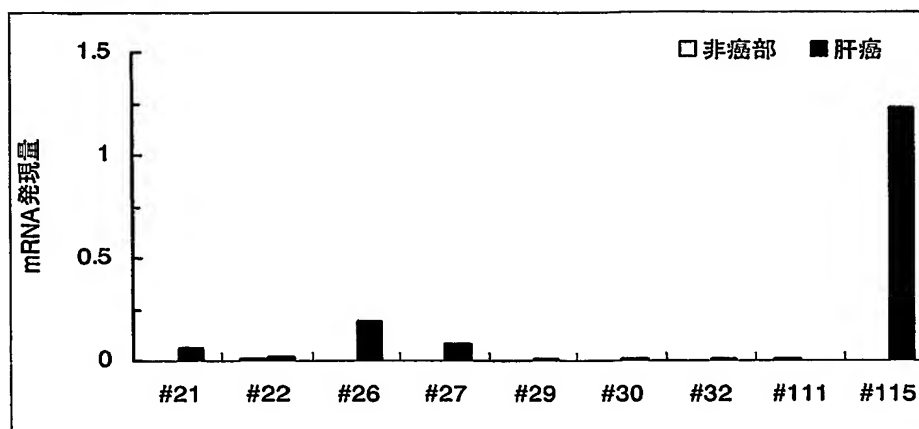


図65

TEG64

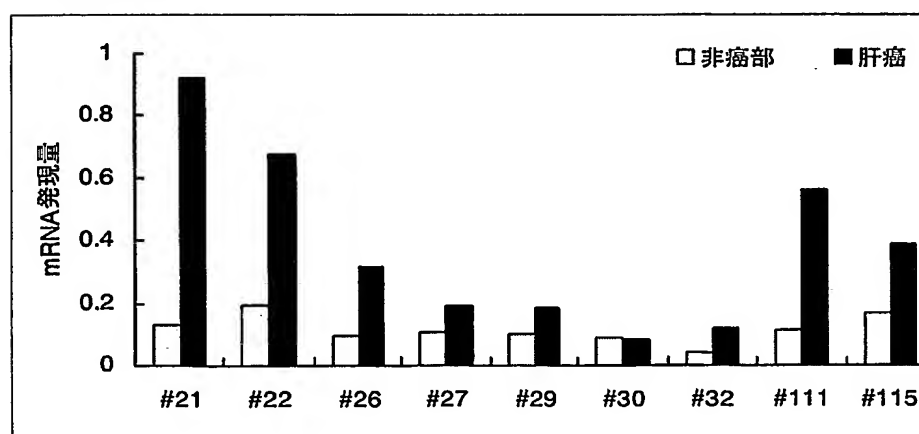


図66

34/66

ATGGCTTCGTTCCCCGAGACCGATTTCCAGATCTGCTTGCTGTGCAAGGAGATGTGCGGC	60
MetAlaSerPheProGluThrAspPheGlnIleCysLeuLeuCysLysGluMetCysGly	20
TCGCCGGCGCCGCTCTCCTCCAACCTCGTCCGCGTCGTCGTCCTCCTCGCAGACGTCCACG	120
SerProAlaProLeuSerSerAsnSerSerAlaSerSerSerSerSerGlnThrSerThr	40
TCGTGCGGGGGCGGCGGCGGGGGCCCTGGGGCGGCGGCGCGCCGCCTACACGTCTTGCCC	180
SerSerGlyGlyGlyGlyGlyGlyProGlyAlaAlaAlaArgArgLeuHisValLeuPro	60
TGCCTGCACGCCTTCTGCCGCCCTGCCTCGAGGCGCACCGGCTGCCGGCGGCGGGCGGC	240
CysLeuHisAlaPheCysArgProCysLeuGluAlaHisArgLeuProAlaAlaGlyGly	80
GGCGCGGCGGGAGAGCCGCTCAAGCTGCGCTGCCCCGTGTGCGACCAGAAAGTAGTGCTA	300
GlyAlaAlaGlyGluProLeuLysLeuArgCysProValCysAspGlnLysValValLeu	100
GCCGAGGCGGCGGGTATGGACGCGCTGCCTTCGTCCGCTTCCTGCTTAACAACCTGCTC	360
AlaGluAlaAlaGlyMETAspAlaLeuProSerSerAlaPheLeuLeuAsnAsnLeuLeu	120
GACGCGGTGGTGGCCACTGCCGACGAGCCGCCGCCAAGAACGGGCGCGCCGGCGCTCCG	420
AspAlaValValAlaThrAlaAspGluProProProLysAsnGlyArgAlaGlyAlaPro	140
GCGGGAGCGGGCGGCCACAGCAACCACCGGCACCACGCTCACCACGCGCACCCGCGCGCG	480
AlaGlyAlaGlyGlyHisSerAsnHisArgHisHisAlaHisHisAlaHisProArgAla	160
TCCGCCTCCGCGCCGCACTCCCGCAGGCGCCGAGCCGCCCGCGCCTTCCCGCTCGGCA	540
SerAlaSerAlaProProLeuProGlnAlaProGlnProProAlaProSerArgSerAla	180
CCCGGCGGCCCTGCCGCTTCCCCGTGCGCGCTGCTGCTCCGCCGTCTCACGGCTGCAGC	600
ProGlyGlyProAlaAlaSerProSerAlaLeuLeuLeuArgArgProHisGlyCysSer	200
TCGTGCGATGAGGGCAACGCAGCTTCTTCGCGCTGCCTCGACTGCCAGGAGCACCTGTGC	660
SerCysAspGluGlyAsnAlaAlaSerSerArgCysLeuAspCysGlnGluHisLeuCys	220
GACAACTGCGTCCGAGCGCACCCAGCGCGTGCGCCTACCAAGGACCACTACATCGAGCGC	720
AspAsnCysValArgAlaHisGlnArgValArgLeuThrLysAspHisTyrIleGluArg	240
GGCCCCCGGGTCCCGGTGCCGCAGCAGCGGCGCAGCAGCTCGGGCTCGGGCCGCCCTTT	780
GlyProProGlyProGlyAlaAlaAlaAlaAlaGlnGlnLeuGlyLeuGlyProProPhe	260
CCCGGCCCCGCCCTTCTCCATCCTCTCAGTGTTTCCCGAGCGCCTCGGCTTCTGCCAGCAC	840
ProGlyProProPheSerIleLeuSerValPheProGluArgLeuGlyPheCysGlnHis	280

35/66

CACGACGACGAGGTGCTGCACCTGTACTGTGACACTTGCTCTGTACCCATCTGTTCGTGAG 900
HisAspAspGluValLeuHisLeuTyrCysAspThrCysSerValProIleCysArgGlu 300

TGCACAATGGGCCGGCATGGGGGCCACAGCTTCATCTACCTCCAGGAGGCACTGCAGGAC 960
CysThrMetGlyArgHisGlyGlyHisSerPheIleTyrLeuGlnGluAlaLeuGlnAsp 320

TCACGGGCACTCACCATCCAGCTGCTGGCAGATGCCCAGCAGGGACGACAGGCAATCCAG 1020
SerArgAlaLeuThrIleGlnLeuLeuAlaAspAlaGlnGlnGlyArgGlnAlaIleGln 340

CTGAGCATCGAGCAGGCCAGACGGTGGCGGAACAGGTGGAGATGAAGGCGAAGGTTGTG 1080
LeuSerIleGluGlnAlaGlnThrValAlaGluGlnValGluMetLysAlaLysValVal 360

CAGTCGGAGGTCAAAGCCGTGACTGCGAGGCATAAGAAAGCCCTGGAGGAACGCGAGTGT 1140
GlnSerGluValLysAlaValThrAlaArgHisLysLysAlaLeuGluGluArgGluCys 380

GAGCTGCTGTGGAAGGTAGAAAAGATCCGCCAGGTGAAAGCCAAGTCTCTGTACCTGCAG 1200
GluLeuLeuTrpLysValGluLysIleArgGlnValLysAlaLysSerLeuTyrLeuGln 400

GTGGAGAAGCTGCGGCAAAACCTCAACAAGCTTGAGAGCACCATCAGTGCCGTGCAGCAG 1260
ValGluLysLeuArgGlnAsnLeuAsnLysLeuGluSerThrIleSerAlaValGlnGln 420

GTCTTGGAGGAGGGTAGAGCGCTAGACATCCTACTGGCCCGAGACCGGATGCTGGCCCAG 1320
ValLeuGluGluGlyArgAlaLeuAspIleLeuLeuAlaArgAspArgMetLeuAlaGln 440

GTGCAGGAGCTGAAGACCGTGCGGAGCCTCCTGCAGCCCCAGGAAGACGACCGAGTCATG 1380
ValGlnGluLeuLysThrValArgSerLeuLeuGlnProGlnGluAspAspArgValMet 460

TTCACACCCCCGATCAGGCACTGTACCTTGCCATCAAGTCTTTTGGCTTTGTTAGCAGC 1440
PheThrProProAspGlnAlaLeuTyrLeuAlaIleLysSerPheGlyPheValSerSer 480

GGGGCCTTTGCCCCACTCACCAAGGCCACAGGCGATGGCCTCAAGCGTGCCCTCCAGGGT 1500
GlyAlaPheAlaProLeuThrLysAlaThrGlyAspGlyLeuLysArgAlaLeuGlnGly 500

AAGGTGGCCTCCTTACAGTCATTGGTTATGACCACGATGGTGAGCCCCGCCTCTCAGGA 1560
LysValAlaSerPheThrValIleGlyTyrAspHisAspGlyGluProArgLeuSerGly 520

GGCGACCTGATGTCGGCTGTGGTCTGCGGCCCTGATGGCAACCTGTTTGGTGCAGAGGTG 1620
GlyAspLeuMetSerAlaValValLeuGlyProAspGlyAsnLeuPheGlyAlaGluVal 540

AGTGATCAGCAGAATGGGACATACGTGGTGAGTTACCGACCCCAGCTGGAGGGTGAGCAC 1680
SerAspGlnGlnAsnGlyThrTyrValValSerTyrArgProGlnLeuGluGlyGluHis 560

図67(続き)

36/66

CTGGTATCTGTGACACTGTGCAACCAGCACATTGAGAACAGCCCTTTCAAGGTGGTGGTC 1740
LeuValSerValThrLeuCysAsnGlnHisIleGluAsnSerProPheLysValValVal 580

AAGTCAGGCCCGCAGCTACGTGGGCATTGGGCTCCCGGGCCTGAGCTTCGGCAGTGAGGGT 1800
LysSerGlyArgSerTyrValGlyIleGlyLeuProGlyLeuSerPheGlySerGluGly 600

GACAGCGATGGCAAGCTCTGCCGCCCTTGGGGTGTGAGTGTAGACAAGGAGGGCTACATC 1860
AspSerAspGlyLysLeuCysArgProTrpGlyValSerValAspLysGluGlyTyrIle 620

ATTGTCGCCGACCGCAGCAACAACCGCATCCAGGTGTTCAGCCCTGCGGCGCCTTCCAC 1920
IleValAlaAspArgSerAsnAsnArgIleGlnValPheLysProCysGlyAlaPheHis 640

CACAAATTCGGCACCCCTGGGCTCCCGGCCTGGGCAGTTCGACCGACCAGCCGGCGTGGCC 1980
HisLysPheGlyThrLeuGlySerArgProGlyGlnPheAspArgProAlaGlyValAla 660

TGTGACGCCTCACGCAGGATCGTGGTGGCTGACAAGGACAATCATCGCATCCAGATCTTC 2040
CysAspAlaSerArgArgIleValValAlaAspLysAspAsnHisArgIleGlnIlePhe 680

ACGTTTCGAGGGCCAGTTCCTCCTCAAGTTTGGTGAGAAAGGAACCAAGAATGGGCAGTTC 2100
ThrPheGluGlyGlnPheLeuLeuLysPheGlyGluLysGlyThrLysAsnGlyGlnPhe 700

AACTACCCCTTGGGATGTGGCGGTGAATTCTGAGGGCAAGATCCTGGTCTCAGACACGAGG 2160
AsnTyrProTrpAspValAlaValAsnSerGluGlyLysIleLeuValSerAspThrArg 720

AACCACCGGATCCAGCTGTTTGGGCCTGATGGTGTCTTCCTAAACAAGTATGGCTTCGAG 2220
AsnHisArgIleGlnLeuPheGlyProAspGlyValPheLeuAsnLysTyrGlyPheGlu 740

GGGGCTCTCTGGAAGCACTTTGACTCCCCACGGGGTGTGGCCTTCAACCATGAGGGCCAC 2280
GlyAlaLeuTrpLysHisPheAspSerProArgGlyValAlaPheAsnHisGluGlyHis 760

TTGGTGGTCACTGACTTCAACAACCACCGGCTCCTGGTTATTACCCCGACTGCCAGTCG 2340
LeuValValThrAspPheAsnAsnHisArgLeuLeuValIleHisProAspCysGlnSer 780

GCACGCTTCTGGGCTCGGAGGGCACAGGCAATGGGCAGTTCCTGCGCCCAAGGGGTA 2400
AlaArgPheLeuGlySerGluGlyThrGlyAsnGlyGlnPheLeuArgProGlnGlyVal 800

GCTGTGGACCAGGAAGGGCGCATCATTGTGGCGGATTCCAGGAACCATCGGGTACAGATG 2460
AlaValAspGlnGluGlyArgIleIleValAlaAspSerArgAsnHisArgValGlnMet 820

TTTGAATCCAACGGCAGCTTCCTGTGCAAGTTTGGTGCTCAAGGCAGCGGCTTTGGGCAG 2520
PheGluSerAsnGlySerPheLeuCysLysPheGlyAlaGlnGlySerGlyPheGlyGln 840

[illegible]

図67(続き)

38/66

```

K#1. nuc      1:----- 1
XM_067369. nuc 1:ATGCGCGGACTGACCCAGCGGCCGGCGCGGCCGGCGGCGGACTTAATCGCGGGCGCA 60

K#1. nuc      1:----- 1
XM_067369. nuc 61:GCGCGAGGCTCGGGACCCAGAGCACCACCTACCGGCGGCACGGTCGGCGCAGCAGGCCCC 120

K#1. nuc      1:----- 1
XM_067369. nuc 121:AGAAGGGCGGGGAACGCTGTCAAGCCCAGGGGCACTTCGGCGAGGAGCCCCACCCGCCCT 180

K#1. nuc      1:----- 1
XM_067369. nuc 181:CCAGCTGACCCTCAGCTGTGGCCACATCCGGGGCCAGAGCGCGCGGAAACGCCGAAG 240

K#1. nuc      1:----- 1
XM_067369. nuc 241:CCCGGCCGGCAGATAGCGCGAAAGCGAAGAAGGAAGTTCCCGTCCCTCCTAAAGCCGAA 300

K#1. nuc      1:----- 1
XM_067369. nuc 301:GCCAAAGCGAAGTCTTTAAAGGCCAAGAAGGCAGTGTGAAAGGTGTCCGCAGCCACAAA 360

K#1. nuc      1:----- 1
XM_067369. nuc 361:AAAAAGAAGATCCGCACGTACCCACCTTACGGCGGCCCAAGACACCGCGACTCCGGAGA 420

K#1. nuc      1:-----CCCTCCTCCGGCTGGGTTGCAAATGGCTTCGTTCCCGAGACCGATT 48
                  * *** * ** * * * ** ** * *
XM_067369. nuc 421:CAGCCCAAATATC-CTCGGAAGAGCGCTCCTAGGAGAAACAAGCTTGACCACTATGCTAT 479

K#1. nuc      49:TCCAGATCTGCTTGCTGTGCAAGGAGATGTGCGGCTCGCCGGCGCGCTCTCCTCCTCAACT 108
                  * * ** * ** *** * * * * **
XM_067369. nuc 480:CATCAAGTTTCTGCT-GACCACTGAGTCTGCCATGAAGAAGATAGAAGACAATAACACAC 538

K#1. nuc      109:C-GTCCGCGTCGTCGTCCTCCTCGCAGACGTCCACGTCGTCGGGGGGCGGCGGGGGC 167
                  ** * * ** * * ** ** *** * * * * **
XM_067369. nuc 539:TTGTGTTTCATTGTGGATGTTAAAGCCAACAAGCACCAGATTAAACAGGCTGTGAAGAAGC 598

K#1. nuc      168:CCTGGGGCGGCGGCGCGCCCTACACGTCCTGCCCTGCCTGCACGCCTTCTGCCGCCCC 227
                  ** * * * * * * * * * *
XM_067369. nuc 599:TCTATGACAAAGATGTGGTCAAGGTCAACACCCTGATTCGGCCTGATGGAGAGAAGAAGG 658

K#1. nuc      228:TGCCTCGAGGCGCACCGGCTGCCGGCGGCGGGCGGCGGCGGGAGAGCCGCTCAAG 287
                  *** * * ** ** ** * * * ** * * * *
XM_067369. nuc 659:CGCCGCAGCCGCCCGCGCCTTCCCGCTCGGCACCCGGCGGCCCTGCCGCTTCCCGCTCGG 718

```

39/66

K#1. nuc 288:CTGCGCTGCCCCGTGTGCGACCAGAAAGTAGTGCTAGCCGAGGCGCGGGTATGGACGCG 347
 * ***** * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 719:CGCTGCTGCTCCGCCGTCTCACGGCTGCAGCTCGTGCGATGAGGGCAACGCAGCTTCTT 778

K#1. nuc 348:CTGCTTCGTCCGCCTTCTGCTTAACAACCTGCTCGACGCGGTGGTGGCCACTGCCGAC 407
 * ** * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 779:CGCGCTGCCCTCGACTGCCAGGAGCACCTGTGCGACAACCTGCGTCCGAGCGCACCAGCGCG 838

K#1. nuc 408:GAGCCGCGCCCAAGAACGGCGCGCCGGCGCTCCGGCGGGAGCGGGCGGCCAC-AGCAA 466
 * * * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 839:TGCGCCTCACCAAGGACCACTACATCGAGCGCGCCCGCGGGTCCCGGTGCCGACGAG 898

K#1. nuc 467:CCACCGGCACCACGCTACCACGCGCACCCGCGCGCTCCGCCTCCGCGCCGCACTCCC 526
 * * * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 899:CGGCGCAG-CAGCTCGGGCTCGGGCCGCCCTTCCCGGCCCGCCCTTCTCCATCCTCTCA 957

K#1. nuc 527:GCAGGCGCGCAGCGCGCCCGCGCTTCCCGCTCGGCACCCGGCGGCCCTGCCGCTTCCCC 586
 * *** * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 958:GTGTTTCCCGAGCGCCTCGGCTTCTGCCAGCACCACGACGAGTTGGGGCTTTTCACT 1017

K#1. nuc 587:GTCGGCGCTGCTGCTCCGCCGTCTCACGGCTGCAGCTCGTGCGATGAGGGCAACGCAG- 645
 * * * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 1018:AGTTCTGTGCCTCCAGAGTCCGAAAGGCCTGCAGGCTCCGTGGCCAGCCGGCATCCGGG 1077

K#1. nuc 646:CTTCTCGCGCTGCCTCGACTGCCAGGAGCACCTGTGCGACAACCTGCGTCCGAGCGCACC 705
 * * * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 1078:CGGGGAATCCAAGGCGAGGAATCCGAGGTCGCCGTCCCGGAACAGCTGGCCGCGGGCCC 1137

K#1. nuc 706:AGCGCGTGCGCCTACCAAGGACCACTACATCGAGCGCGGCCCGCGGGTCCCGGTGCCG 765
 * * * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 1138:GCTGCGTGCCGCGGGTCCCGGAGAGGGGCGCAGGCTAGAGCAGCAAAGGAACTTTT 1197

K#1. nuc 766:CAGCAGCGGCGCAGCAGCTCGGGCTCGGGCCGCCCTTCCCGGCCCGCCCTTCTCCATCC 825
 * * * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 1198:CTGGTACATTCTTACATCCAGGCCACTAATATCAGACTAGGTAACACAGTCTTAACAACT 1257

K#1. nuc 826:TCTCAGTGTTCCTCCGAGCGCCTCGGCTTCTGCCAGCACCACGACGAGGTGCTGCACC 885
 * * * * * * * * * * * * * * * *
 XM_067369. nuc 1258:TTTCTGGATAATGAAGCTAAGATTAGGGCAAACCTCTCATGCCAGGAGG--TGCTGCACC 1315

図68(続き)

40/66

K#1. nuc 886: TG TACTGTGACACTTGGTCTGTACCCATCTGTCGTGAGTGCACAATGGGCCGGCATGGGG 945

XM_067369. nuc 1316: TG TACTGTGACACTTGGTCTGTACCCATCTGTCGTGAGTGCACAATGGGCCGGCATGGGG 1375

K#1. nuc 946: GCCACAGCTTCATCTACCTCCAGGAGGCACTGCAGGACTCACGGGCACTACCATCCAGC 1005

XM_067369. nuc 1376: GCCACAGCTTCATCTACCTCCAGGAGGCACTGCAGGACTCACGGGCACTACCATCCAGC 1435

K#1. nuc 1006: TGCTGGCAGATGCCCAGCAGGGACGACAGGCAATCCAGCTGA----- 1047
***** *
XM_067369. nuc 1436: TGCTGGCAGATGCCCAGCAGGGACGACAGGCAATCCAGCAAAGCAGAAGAAGCTGCTTC 1495

K#1. nuc 1048: -----GCATCGAGCAGGCCAGACGGTGGCGGAACAGGTGGAGATGAAGGCGAAGG 1098

XM_067369. nuc 1496: TGCAGCTGAGCATCGAGCAGGCCAGACGGTGGCGGAACAGGTGGAGATGAAGGCGAAGG 1555

K#1. nuc 1099: TTGTGCAGTCGGAGGTCAAAGCCGTGACTGCGAGGCATAAGAAAGCCCTGGAGGAACGCG 1158

XM_067369. nuc 1556: TTGTGCAGTCGGAGGTCAAAGCCGTGACGGCGAGGCATAAGAAAGCCCTGGAGGAACGCG 1615

K#1. nuc 1159: AGTGTGAGCTGCTGTGGAAGGTAGAAAAGATCCGCCAGGTGAAAGCCAAGTCTCTGTACC 1218

XM_067369. nuc 1616: AGTGTGAGCTGCTGTGGAAGGTAGAAAAGATCCGCCAGGTGAAAGCCAAGTCTCTGTACC 1675

K#1. nuc 1219: TGCAGGTGGAGAAGCTGCGGCAAAACCTCAACAAGCTTGAGAGCACCATCAGTGCCGTGC 1278

XM_067369. nuc 1676: TGCAGGTGGAGAAGCTGCGGCAAAACCTCAACAAGCTTGAGAGCACCATCAGTGCCGTGC 1735

K#1. nuc 1279: AGCAGGTCTGGAGGAGGGTAGAGCGCTAGACATCCTACTGGCCCCGAGACCGGATGCTGG 1338

XM_067369. nuc 1736: AGCAGGTCTGGAGGAGGGTAGAGCGCTAGACATCCTACTGGCCCCGAGACCGGATGCTGG 1795

K#1. nuc 1339: CCCAGGTGCAGGAGCTGAAGACCGTGCGGAGCCTCCTGCAGCCCCAGGAAGACGACCGAG 1398

XM_067369. nuc 1796: CCCAGGTGCAGGAGCTGAAGACCGTGCGGAGCCTCCTGCAGCCCCAGGAAGACGACCGAG 1855

K#1. nuc 1399: TCATGTTACACCCCCCGATCAGGCACTGTACCTTGCCATCAAGTCTTTTGGCTTTGTTA 1458

XM_067369. nuc 1856: TCATGTTACACCCCCCGATCAGGCACTGTACCTTGCCATCAAGTCTTTTGGCTTTGTTA 1915

図68(続き)

K#1. nuc 1459:GCAGCGGGGCTTTGCCCACTACCAAGGCCACAGGCGATGGCCTCAAGCGTGCCCTCC 1518

XM_067369. nuc 1916:GCAGCGGGGCTTTGCCCACTACCAAGGCCACAGGCGATGGCCTCAAGCGTGCCCTCC 1975

K#1. nuc 1519:AGGGTAAGGTGGCCTCCTTCACAGTCATTGGTTATGACCACGATGGTGAGCCCCGCCTCT 1578

XM_067369. nuc 1976:AGGGTAAGGTGGCCTCCTTCACAGTCATTGGTTATGACCACGATGGTGAGCCCCGCCTCT 2035

K#1. nuc 1579:CAGGAGCGGACCTGATGTCGGCTGTGGTCCTGGGCCCTGATGGCAACCTGTTTGGTGACG 1638

XM_067369. nuc 2036:CAGGAGCGGACCTGATGTCGGCTGTGGTCCTGGGCCCTGATGGCAACCTGTTTGGTGACG 2095

K#1. nuc 1639:AGGTGAGTGATCAGCAGAATGGGACATACGTGGTGAGTTACCGACCCAGCTGGAGGGTG 1698

XM_067369. nuc 2096:AGGTGAGTGATCAGCAGAATGGGACATACGTGGTGAGTTACCGACCCAGCTGGAGGGTG 2155

K#1. nuc 1699:AGCACCTGGTATCTGTGACACTGTGCAACCAGCACATTGAGAACAGCCCTTTCAAGGTGG 1758

XM_067369. nuc 2156:AGCACCTGGTATCTGTGACACTGTGCAACCAGCACATTGAGAACAGCCCTTTCAAGGTGG 2215

K#1. nuc 1759:TGGTCAAGTCAGGCCGAGCTACGTGGGCATTGGGCTCCCGGGCCTGAGCTTCGGCAGTG 1818

XM_067369. nuc 2216:TGGTCAAGTCAGGCCGAGCTACGTGGGCATTGGGCTCCCGGGCCTGAGCTTCGGCAGTG 2275

K#1. nuc 1819:AGGGTGACAGCGATGGCAAGCTCTGCCGCCCTTGGGGTGTGAGTGTAGACAAGGAGGGCT 1878

XM_067369. nuc 2276:AGGGTGACAGCGATGGCAAGCTCTGCCGCCCTTGGGGTGTGAGTGTAGACAAGGAGGGCT 2335

K#1. nuc 1879:ACATCATTGTCGCCGACCGAGCAACAACCGCATCCAGGTGTTCAAGCCCTGCGGCGCCT 1938

XM_067369. nuc 2336:ACATCATTGTCGCCGACCGAGCAACAACCGCATCCAGGTGTTCAAGCCCTGCGGCGCCT 2395

K#1. nuc 1939:TCCACCACAAATTCGGCACCCTGGGCTCCCGGCCTGGGCAGTTCGACCGACCAGCCGGCG 1998

XM_067369. nuc 2396:TCCACCACAAATTCGGCACCCTGGGCTCCCGGCCTGGGCAGTTCGACCGACCAGCCGGCG 2455

K#1. nuc 1999:TGGCCTGTGACGCCTCAGCAGGATCGTGGTGGCTGACAAGGACAATCATCGCATCCAGA 2058

XM_067369. nuc 2456:TGGCCTGTGACGCCTCAGCAGGATCGTGGTGGCTGACAAGGACAATCATCGCATCCAGA 2515

42/66

K#1. nuc	2059: TCTTCACGTTTCGAGGGCCAGTTCTCTCCTCAAGTTTGGTGAGAAAGGAACCAAGATGGGC	2118

XM_067369. nuc	2516: TCTTCACGTTTCGAGGGCCAGTTCTCTCCTCAAGTTTGGTGAGAAAGGAACCAAGATGGGC	2575
K#1. nuc	2119: AGTTCAACTACCCTTGGGATGTGGCGGTGAATTCTGAGGGCAAGATCCTGGTCTCAGACA	2178

XM_067369. nuc	2576: AGTTCAACTACCCTTGGGATGTGGCGGTGAATTCTGAGGGCAAGATCCTGGTCTCAGACA	2635
K#1. nuc	2179: CGAGGAACCACCGGATCCAGCTGTTTGGGCCTGATGGTGTCTTCTTAACAAGTATGGCT	2238

XM_067369. nuc	2636: CGAGGAACCACCGGATCCAGCTGTTTGGGCCTGATGGTGTCTTCTTAACAAGTATGGCT	2695
K#1. nuc	2239: TCGAGGGGGCTCTCTGGAAGCACTTTGACTCCCCACGGGGTGTGGCCTTCAACCATGAGG	2298

XM_067369. nuc	2696: TCGAGGGGGCTCTCTGGAAGCACTTTGACTCCCCACGGGGTGTGGCCTTCAACCATGAGG	2755
K#1. nuc	2299: GCCACTTGGTGGTCACTGACTTCAACAACCACCGGCTCCTGGTTATTCACCCGACTGCC	2358

XM_067369. nuc	2756: GCCACTTGGTGGTCACTGACTTCAACAACCACCGGCTCCTGGTTATTCACCCGACTGCC	2815
K#1. nuc	2359: AGTCGGCACGCTTTCTGGGCTCGGAGGGCACAGGCAATGGGCAGTTCTGCGCCACACAAG	2418

XM_067369. nuc	2816: AGTCGGCACGCTTTCTGGGCTCGGAGGGCACAGGCAATGGGCAGTTCTGCGCCACACAAG	2875
K#1. nuc	2419: GGGTAGCTGTGACCAGGAAGGGCGCATCATTTGTGGCGGATTCCAGGAACCATCGGGTAC	2478

XM_067369. nuc	2876: GGGTAGCTGTGACCAGGAAGGGCGCATCATTTGTGGCGGATTCCAGGAACCATCGGGTAC	2935
K#1. nuc	2479: AGATGTTTGAATCCAACGGCAGCTTCTGTGCAAGTTTGGTGTCAAGGCAGCGGCTTTG	2538

XM_067369. nuc	2936: AGATGTTTGAATCCAACGGCAGCTTCTGTGCAAGTTTGGTGTCAAGGCAGCGGCTTTG	2995
K#1. nuc	2539: GGCAGATGGACCGCCCTTCCGGCATCGCCATACCCCCGACGGAATGATCGTTGTGGTGG	2598

XM_067369. nuc	2996: GGCAGATGGACCGCCCTTCCGGCATCGCCATACCCCCGACGGAATGATCGTTGTGGTGG	3055
K#1. nuc	2599: ACTTTGGCAACAATCGAATCCTCGTCTTCTAATTGCATTTCTAGGTTTCTGTGTTGGG	2658

XM_067369. nuc	3056: ACTTTGGCAACAATCGAATCCTCGTCTTCTAA-----	3087
K#1. nuc	2659: GTGTGTGTCGTGTCTTTTGAATTT	2718
XM_067369. nuc	3088: -----	3088

図68(続き)

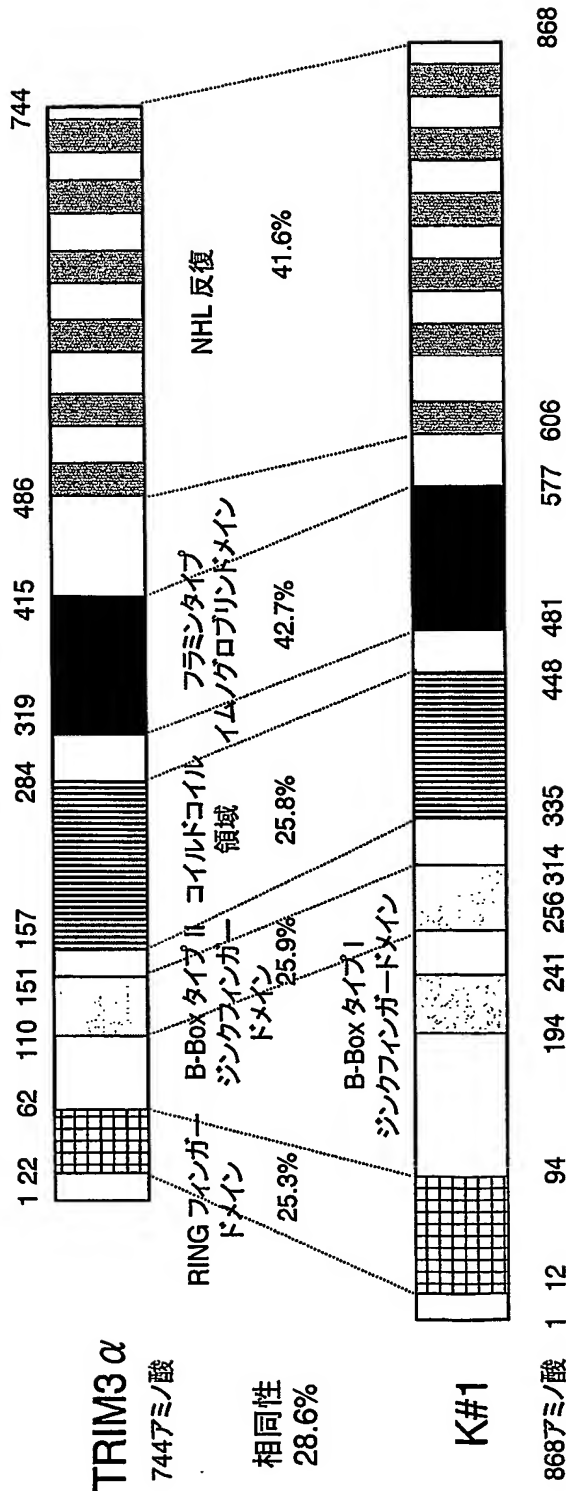


図69

44/66

GTAATTGACAAAAGTCACGTGTGCTCAGGGGGCCAGAACTGGAGAGAGGAGAGAAAAAAA	60
TCAAAAGAAGGAAAGCACATTAGACCATGCGAGCTAAATTTGTGATCGCACAAAATCAAG	120
ATGTTAGATTGATGCAGAAGATCACTCCGTTCCAAAGGAAAAGTTTCATCTCACGAGTT	180
TGGAGCTGAGGGCCCGTGGGGCAACATGGCCGAAGGCGGGGCTAGCAAAGGTGGTGGAGA	240
MetAlaGluGlyGlyAlaSerLysGlyGlyGlyGlu	12
AGAGCCCCGGAAGCTGCCCGAGCCGGCAGAGGAGGAATCCCAGGTTTTGCGCGGAACTGG	300
GluProGlyLysLeuProGluProAlaGluGluGluSerGlnValLeuArgGlyThrGly	32
CCACTGTAAGTGGTTCAATGTGCGCATGGGATTTGGATTTCATCTCCATGATAAACCGAGA	360
HisCysLysTrpPheAsnValArgMetGlyPheGlyPheIleSerMetIleAsnArgGlu	52
GGGAAGCCCCCTGGATATTCCAGTCGATGTATTTGTACACCAAAGCAAACCTATTCATGGA	420
GlySerProLeuAspIleProValAspValPheValHisGlnSerLysLeuPheMetGlu	72
AGGATTTAGAAGCCTAAAAGAAGGAGAACCAGTGAATTCACATTTAAAAAATCTTCCAA	480
GlyPheArgSerLeuLysGluGlyGluProValGluPheThrPheLysLysSerSerLys	92
AGGCCTTGAGTCAATACGGGTAACAGGACCTGGTGGGAGCCCCCTGTTTAGGAAGTGAAAG	540
GlyLeuGluSerIleArgValThrGlyProGlyGlySerProCysLeuGlySerGluArg	112
AAGACCCAAAGGGAAGACACTACAGAAAAGAAAACCAAAGGGAGATAGATGCTACAACCTG	600
ArgProLysGlyLysThrLeuGlnLysArgLysProLysGlyAspArgCysTyrAsnCys	132
TGGTGGCCTTGATCATCATGCTAAGGAATGTAGTCTACCTCCTCAGCCAAAGAAGTGCCA	660
GlyGlyLeuAspHisHisAlaLysGluCysSerLeuProProGlnProLysLysCysHis	152
TTACTGTCTAGAGCATCATGCACATGGTGGCAAACCTGCCCACATAAAAAATGTTGCACAGCC	720
TyrCysGlnSerIleMetHisMetValAlaAsnCysProHisLysAsnValAlaGlnPro	172
ACCCGCGAGTTCTCAGGGAAGACAGGAAGCAGAATCCCAGCCATGCACTTCAACTCTCCC	780
ProAlaSerSerGlnGlyArgGlnGluAlaGluSerGlnProCysThrSerThrLeuPro	192
TCGAGAAGTGGGAGGCGGGCATGGCTGTACATCACCACCGTTTCCTCAGGAGGCTAGGGC	840
ArgGluValGlyGlyGlyHisGlyCysThrSerProProPheProGlnGluAlaArgAla	212
AGAGATCTCAGAACGGTCAGGCAGGTCACCTCAAGAAGCTTCCTCCACGAAGTCATCTAT	900
GluIleSerGluArgSerGlyArgSerProGlnGluAlaSerSerThrLysSerSerIle	232
AGCACCAGAAGAGCAAAGCAAAAAGGGGCCTTCAGTTCAAAAAAGGAAAAAGACATAACA	960
AlaProGluGluGlnSerLysLysGlyProSerValGlnLysArgLysLysThr***	250

GGTCTTCTTCATATGTTCTTTCCTTTACCCGGTTGCAAAGTCTACCTCATGCAAGTATAG 1020
GGGAACAGTATTTTACAAGCAGTAGCTGACCTGGGATTTTAACTACTATTGGGGAACTGT 1080
GAATTTTTTTAAACAGACAAAATCACTCTAAGCAAATTACATTTGAGCAGGGTGTCTATGTTT 1140
TATGTTAATTCAGAGAATAAGATACTATGTCTGTCAATATGTGCATGTGTGAGAGGGAGA 1200
GAGCCTGAGTCTGTGTGTGTACATGAGGATTTTTATATAGGAATGTAGACACATATATAA 1260
AGAGGCTTTGTCTTTATATATTTGTGTATAGATCAAAGCACACACCCTCTCTCATATAAT 1320
TGGATATTTCCAAGAATTGAAAACCCATGTGAAGCATTATAGATAGTTTTAAATTTAACC 1380
CACTGGAGTTTCTTGAAATACCACCTTCTTTTATATTATATAAACTAAAAACACGACTG 1440
TTACCTTTTGTGTGAACCAAAGGATACTTCAGATCTCAGAGCTGCCAATTATGGGGTACT 1500
AAAGGTTTTTAAGACATCCAGTTCCTCCGAATTTGGGATTGCCTCTTTTTCTTGAAATCT 1560
CTGGAGTAGTAATTTTTTTTCCCCCTTTTTTTGAAGGCAGTACCTTAACTTCATATGCCTCT 1620
GACTGCCATAAGCTTTTTTGATTCCTGGGATAACATAACTCCAGAAAAGACAATGAATGTG 1680
TAATTTGGGCCGATATTTCACTGTTTTTAAATTCGTGTTTAATTGTAAAATTAGATGCCT 1740
ATTAAGAGAAATGAAGGGGAGGATCATCTTAGTGGCTTGTTTTCAGTAGTATTTTAATAT 1800
CAGCTTCTGTAAACCTTTTCCATGTTGTGAGGGTTGTAAGGGATTGTGTGGCAACAGCAG 1860
CTTCCCTTGGCTAACTCAATCTTCTACCCATTGCTTAGAGCAGGGAGCCCTCCTTATTTA 1920
CTACTGAAGACCTTAGAGAACTCCAATTGTTTGGCATATATTTTTGGTGGTGGTTTTAT 1980
TCCTCCTGGAGAGTTATCTAATTTGTTTCTAAAACAAACAAGCAGCAAAGAAATGAATTA 2040
AATACTGGGGTTGAGAATTAAATTAAGTGGATGTTTACAGTTGCCCAATATATATGACC 2100
TGCAAATGATACGAAAAAGTGCAGCATTTAGTGGCAGTTAACAAGAGTGACAAGCCTGGG 2160
GCAGAGGTACCAAACCTCTCCACCAGAGAGCTAGAAGTATTTTATACAGTAACTTTGAT 2220
CTTATGGAAGTGACCTTCAATGCTTATTCTGAAGTAACCTATATGGTGGATACAGGATGA 2280
ACATTCAGTGCCAGGGAGAATCTTCTCAGGTTGGTTCTCGTTAGAGTGATAAACTGGCTA 2340
GGGGCCATAGTATTGGTCCGTGTTAGGTTTCGGTCATGGAAAAAAAAAATTATTTTGGGGTC 2400
ATCCTGGCTCTAGATGTTATGGGCAAATTTCTGAAACATCTGCAAGAAGGTACCAGTTAA 2460
TTATAGTGCTTAATATTGGGAATAAGATTAAGCATTATAATTATAATGTATGGGCCTGTT 2520
GGTGTAAAGCTCAGATAATTAAATAAAAAATAGCATGACTCAAATGAGACATATTCGTCTGA 2580
ACAGTTTCTACTTCCTCTCCCGCCTGTCTGTCTATGGGAGACGTGTATAGTTGCTGCTGT 2640
TTCAGCAAACCACCATAAGACGAAAATGCCTCAGGTTGGGTTGCCAGTCCTTTACAACCTC 2700
AGCTTGAATTTTACAACAGTGATTGTGAGAATCTGCGTGGTATACACTGAAATATCGGTG 2760
TGCTGTGATGCAAAGCTTACCTTTGACGATATTGAATGTGATATAGCTGTAGAGAAGTAC 2820
TTCCTTGCCCTTATGTGAGGATTTCAAACCTATTTAAATTATGTAGACAAATCAAAGTGGC 2880
ATTGCTTAATTTTTTAGCAGGCATAATAAGCAAGTTAACAGTAAAAATGCAAAACATGATAA 2940
GCGTTGCTCAATTTTTTAGCAGGTATAATAAGCAGGTTAACAGTAAAAATGCAAAACATGA 3000
TAGATAAGTCACTTTGAAAATTCAAACCAAAGTTCCTTCACCTTATGGAAATAGGAAATT 3060
ATGGACTTCAAATTTGGACACTTCCTGTTTACAAAAAGAAATTCAGAGCTAAATCATGG 3120
TAAAAAAAATAGAAACACTTGAGAACTATGGTCTTTATGGGTGCAATTGAAATCCTTT 3180
TCATCATCTTACCAGACTAAACTAAGAGCACATAACAAACCTATCTTATGGTTGAAAGTT 3240
GGGGTTTATTTTTTATATGAGAATATTATCACTATTACATAACATACTCAGGACAAAGAA 3300
CTTTGCTCAGGGAACATACCATGTAATATTTTTGTTGTTTCTTTACAGACTAGTCTACAG 3360
TCCTGCTTACTCAAAACAAACCAAATAACTTATACCTTTATATAAGTATTATGTACTGAT 3420

46/66

GATAGTAACTACCTCTGAGTTTGACACAGATCAAAATTTTTGAATATCAGATATCAGTTA 3480
TCCTATTTTTTATTTTCATGTGAAACTCCTCTAAAGCAGATTCCCTCAACTCTGTGCATAT 3540
GTGAATATCACTGATGTGAACACATTGTTTCATTTACATAGGTAAAAATATTACTCTGTTTA 3600
CAGCAAAAGGCTACCTCATAGTTGATACATAGCACACCTGTATGTATGCTGTTCCAGCCT 3660
TACAGGTGGCTGATAATTCTCTGGTACAGAACCTTTTTATCTGTATTATAAATAGCAATT 3720
CACAACTGCATGTTTCTGACAAACACTTGTGAATAATGAAGCATCTCGTTTTAGTTAGCA 3780
AAGTCTCCAAACATTTCCTTAAATAATCATGTATTTAGTTTAAAGAATTATGGGCACTG 3840
TTCAACTTAAAGCAAAACAGAACACGGAAGCAGTCTTAGAAGCACCACCTTGCCCAGAGGT 3900
GGAGGTTGGAAGGGGTAGCAGGGAGAGGGGTTGGTGTATGCAGGTATTCATGGCTAGGCAA 3960
AGAGTTTAAAAGACGCCAATGTCCTTCATTTACTGTCTGTGCTGCCCTGAAGCCAAGCGT 4020
ATTGCAGCATTATAGCCCCAGGCACATAAATACTAGCACTGGCTTGCCAAGGAATGAAC 4080
ATGCAATGCCATTACTAGCTATTGAGGGAAAAGGGTCTGTGTGAAGCATCACTTTGCAGG 4140
GATTACTAATGGTGGGGCAGCAGGTCTGTGAATTAAGTTATCTCTTGACCTCACCTCAT 4200
GTCAACACAAATGTAATTCCTAAACAAGATGCATTGCCAGTCTCTTAGCCCTGTAAGCTG 4260
ATCTTTTGTCTACATGGCAGACTATAATGAAAACATTTTATACTTGGGTTTCTAGTCTTC 4320
ACTAGAAGGCCTTGATGTATTTTTGCAAGTTGAAAGATTTAGAAAGATTTTTACCTGCTT 4380
ATAACTTGGAAGTTTAGAGTGCAATGTAAGAAAAAGATCAAGAAATGTCATGTTATTAG 4440
CATCAGTCCACCTCCAATATTGCCGATACTTTTTTATCTGGCTCAGTTTTATTTTGCA 4500
CCAGTGCGGCCCAAGTTACTGCTGGTTGTATTTAGTTTGTGAATAGGAGCCCATAAGTG 4560
TTAATAGACTTTGTAAACATTCACATAAGATGAATTATACAGGACATGGGAAATCTCATT 4620
AAGTCTTAAAGTTAATTTAAATTAATTTATCTGTTTTCTCTAAGAAATGTTTATCATAAA 4680
ATATATATGTGTATTTCCCTTTGGTTATAAAATTTGGGAAAGTATGTACAAGTGCAGCT 4740
GCACTGACTTTAATTTCTAGATGTCTTAATGAGATTTATTTGTTTTAGAGAAGAACATC 4800
TTGTTAAAAGCATCAAACTCTGTCTTACATAGCTGTCAACAGCCTCTTTAAGATGTGGTG 4860
GTTGTATGATCTGTGTCTTAATTGTTTCAGTTAGAGTGAGAAGTTGACCTATGATTCATTT 4920
TTAAATTTTATATTTGGAACAAAGCTGCAAGTTATGGTAAAGTACTGTACTGTGAGAAGT 4980
ATTATGATATTTAATGCATCTGTGGCTTAACACTTGTGAGAGTTACCAGCTTGAAAATGA 5040
TGGTGTGACTACCTCTTGAATCACATCTATCAACCACCTGGCACCTACCACCAAGCTGGC 5100
TTCAATTAGTATGTGTTGCTTTTTGGTATTAACAACCTAACCGTACTAGAGACCAAAGTGA 5160
ACCCTGATTTTTATATGTCTTTAATAATGGTGTTTTATCTAGTGTTTTTTAAATTATCCTG 5220
TGTAATTTTAGATTACCTCATGTCCATTTTGACTCATGTTGTTTACAAGTGAAAATAA 5280
AAACACTTGAAGTGTATGTTTTTAAAAGACAAAAAAGGGGTAGATGTTTGGAATGCGTTT 5340
CACTCGCATGCAGTCATCTGGAGGGACTGAAGCACTGTTTGCCTTTCTGTACACTCTGGG 5400
TTTTATATTCTCATTTTCATGCCAATGTCTTATCTGTCAATTATGGATATGTTGAGGTT 5460
TAAAAAAATTACTTGATTAAAAATAAAACATATAACGTTGGCATTTAAAAA 5520
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 5542

図70(続き)

47/66

AGTAGCTCTAAACCATCTTCACGATTTCTCTTTCTCCTCGTGCCCGCCGGAGAGAATAG	60
TTTCGCTGAAAATTTCTCTTTGTCAATGGGATCAGTATTAAATCAGCAATATACAAGTAA	120
AGTATCGCATGCTGTAAATGTAAATGTGGCTGAAAAATGGAGTTAAATGAATAAGTACAC	180
GCGGGGCTAGCAAAGGTGGTGGAGAAGAGCCCCGGAAGCTGCCGGAGCCGGCAGAGGAGG	240
AATCCCAGGTTTTGCGCGGAAGTGGCCACTGTAAGTGGTTCAATGTGCGCATGGGATTTG	300
MetGlyPheGly	4
GATTCATCTCCATGATAAACCGAGAGGGAAGCCCCCTTGGATATTCCAGTCGATGTATTTG	360
PheIleSerMETIleAsnArgGluGlySerProLeuAspIleProValAspValPheVal	24
TACACCAAAGCAAACCTATTCATGGAAGGATTTAGAAGCCTAAAAGAAGGAGAACCAGTGG	420
HisGlnSerLysLeuPheMETGluGlyPheArgSerLeuLysGluGlyGluProValGlu	44
AATTCACATTTAAAAAATCTTCCAAAGGCCTTGAGTCAATACGGGTAACAGGACCTGGTG	480
PheThrPheLysLysSerSerLysGlyLeuGluSerIleArgValThrGlyProGlyGly	64
GGAGCCCCCTGTTTAGGAAGTGAAAGAAGACCCAAAGGGAAGACACTACAGAAAAGAAAAC	540
SerProCysLeuGlySerGluArgArgProLysGlyLysThrLeuGlnLysArgLysPro	84
CAAAGGGAGATAGATGCTACAACCTGTGGTGGCCTTGATCATCATGCTAAGGAATGTAGTC	600
LysGlyAspArgCysTyrAsnCysGlyGlyLeuAspHisHisAlaLysGluCysSerLeu	104
TACCTCCTCAGCCAAAGAAGTGCCATTACTGTCAGAGCATCATGCACATGGTGGCAAACCT	660
ProProGlnProLysLysCysHisTyrCysGlnSerIleMETHisMETValAlaAsnCys	124
GCCACATAAAAAATGTTGCACAGCCACCCGCGAGTTCTCAGGGAAGACAGGAAGCAGAAT	720
ProHisLysAsnValAlaGlnProProAlaSerSerGlnGlyArgGlnGluAlaGluSer	144
CCCAGCCATGCACCTTCAACTCTCCCTCGAGAAGTGGGAGGCGGGCATGGCTGTACATCAC	780
GlnProCysThrSerThrLeuProArgGluValGlyGlyGlyHisGlyCysThrSerPro	164
CACCGTTTCCTCAGGAGGCTAGGGCAGAGATCTCAGAACGGTCAGGCAGGTCACCTCAAG	840
ProPheProGlnGluAlaArgAlaGluIleSerGluArgSerGlyArgSerProGlnGlu	184
AAGCTTCCTCCACGAAGTCATCTATAGCACCAGAAGAGCAAAGCAAAAAGGGGCCTTCAG	900
AlaSerSerThrLysSerSerIleAlaProGluGluGlnSerLysLysGlyProSerVal	204
TTCAAAAAGGAAAAAGACATAACAGGTCTTCTTCATATGTTCTTTTCCTTTACCCGGTTG	960
GlnLysArgLysLysThr***	210

CAAAGTCTACCTCATGCAAGTATAGGGGAACAGTATTTTACAAGCAGTAGCTGACCTGGG	1020
ATTTTAACTACTATTGGGGAACTGTGAATTTTTTAAACAGACAAATCACTCTAAGCAAAAT	1080
TACATTTGAGCAGGGTGTCTATGTTTTATGTTAATTCAGAGAATAAGATACTATGTCTGTC	1140
AATATGTGCATGTGTGAGAGGGAGAGAGCCTGAGTCTGTGTGTGTACATGAGGATTTTTTA	1200
TATAGGAATGTAGACACATATATAAAGAGGCTTTGTCTTTATATATTTGTGTATAGATCA	1260
AAGCACACACCCCTCTCTCATATAATTGGATATTTCCAAGAATTGAAAACCCATGTGAAGC	1320
ATTATAGATAGTTTTAAATTTAACCCACTGGAGTTTTCTTGAAATACCACTTCTTTTATA	1380
TTATATAAAACTAAAAACACGACTGTTACCTTTTGTGTGAACCAAAGGATACTTCAGATC	1440
TCAGAGCTGCCAATFATGGGGTACTAAAGGTTTTTAAGACATCCAGTTCTCCCGAATTTG	1500
GGATTGCCCTCTTTTTCTTGAAATCTCTGGAGTAGTAATTTTTTTCCCCCTTTTTTTGAAGG	1560
CAGTACCTTAACCTTCATATGCCTCTGACTGCCATAAGCTTTTTTTGATTCTGGGATAACAT	1620
AACTCCAGAAAAGACAATGAATGTGTAATTTGGGCCGATATTTCACTGTTTTAAATTCCTG	1680
TGTTTAAATTGTAAATTAGATGCCTATTAAGAGAAATGAAGGGGAGGATCATCTTAGTGG	1740
CTTGTTTTTCAGTAGTATTTTAAATATCAGCTTCTTGTAACCTTTTCCATGTTGTGAGGGTT	1800
GTAAGGGATTGTGTGGCAACAGCAGCTTCCCTTGGCTAACTCAATCTTCTACCCATTGCT	1860
TAGAGCAGGGAGCCCTCCTTATTTACTACTGAAGACCTTAGAGAACTCCAATTGTTTGGC	1920
ATATATTTTTTGGTGGTGGTTTTTTATTCCTCCTGGAGAGTTATCTAATTTGTTTCTAAAC	1980
AAACAAGCAGCAAAGAAATGAATTAAATACTGGGGTTGAGAATFAAAATTAAGTGGATGT	2040
TCACAGTTGCCCAATATATATGACCTGCAAATGATACGAAAAAGTGCAGCATTTAGTGGC	2100
AGTTAACAAGAGTGACAAGCCTGGGGCAGAGGTACCAAACCTCTCCCACCAGAGAGCTAG	2160
AAGTATTTTTATACAGTAACCTTTGATCTTATGGAAGTGACCTTCAATGCTTATTCTGAAGT	2220
AACCTATATGGTGGATACAGGATGAACATTCAGTGCCAGGGAGAATCTTCTCAGGTTGGT	2280
TCTCGTTAGAGTGATAAACTGGCTAGGGGCCATAGTATTGGTCTGTTAGGTTTCGGTCA	2340
TGGAAAAAAAATTTATTTTGGGGTTCATCCTGGCTCTAGATGTTATGGGCAAATTTCTGAA	2400
ACATCTGCAAGAAGGTACCAGTTAATTATAGTGCTTAATATTGGGAATAAGATTAAGCAT	2460
TATAATTATAATGTATGGGCCTGTTGGTGTAAGCTCAGATAATTAAATAAAAAATAGCATG	2520
ACTCAAATGAGACATATTCTGCTGAACAGTTTCTACTTCCCTCTCCCGCTGTCCTGTCAT	2580
GGGAGACGTGTATAGTTGCTGCTGTTTCAGCAAACCAACATAAGACGAAAAATGCCTCAGG	2640
TTGGGTTGCCAGTCCTTTACAACCTCAGCTTGAATTTTACAACAGTGATTGTGAGAATCTG	2700
CGTGGTATACACTGAAATATCGGTGTGCTGTGATGCAAAGCTTACCTTTGACGATATTGA	2760
ATGTGATATAGCTGTAGAGAAGTACTTCTTGCCCTTATGTGAGGATTTCAAACTTATTTA	2820
AATTATGTAGACAAATCAAAGTGGCATTGCTTAATTTTTTAGCAGGCATAATAAGCAAGTT	2880
AACAGTAAAATGCAAAACATGATAAGCGTTGCTCAATTTTTTAGCAGGTATAATAAGCAGG	2940
TTAACAGTAAAAATGCAAAACATGATAGATAAGTCACTTTGAAAAATCAAACCAAAGTTC	3000
CTTCACCTTATGGAAATAGGAAATTATGGACTTCAAAATTGGACACTTCCCTGTTTACAAA	3060
AAGAAATTCAGAGCTAAAATCATGGTAAAAAATAAGAAACACTTGAGAACTATGGTCT	3120
TTATGGGTGCAATTTGAAATCCTTTTCATCATCTTACCAGACTAAACTAAGAGCACATAC	3180
CAAACCTATCTTATGGTTGAAAGTTGGGGTTTATTTTTTATATGAGAATATTATCACTAT	3240
TACATAACATACTCAGGACAAAGAACTTTGCTCAGGGAAACATACCATGTAATATTTTTGT	3300
TGTTTTCTTTACAGACTAGTCTACAGTCCTGCTTACTCAAAACAAACCAAATAACTTATAC	3360
CTTTATATAAGTATTATGTACTGATGATAGTAACCTCTGAGTTTGACACAGATCAAA	3420
ATTTTTGAATATCAGATATCAGTTATCCTATTTTTTATTTTCATGTGAAAACCTCCTCTAAAG	3480

CAGATTCCTCAACTCTGTGCATATGTGAATATCACTGATGTGAACACATTGTTTCATTTA	3540
CATAGGTAAAATATTACTCTGTTTACAGCAAAAAGGCTACCTCATAGTTGATACATAGCAC	3600
ACCTGTATGTATGCTGTTCCAGCCTTACAGGTGGCTGATAATTCTCTGGTACAGAACCTT	3660
TTTATCTGTATTATAAATAGCAATTCACAACCTGCATGTTTCTGACAAACACTTGTGAATA	3720
ATGAAGCATCTCGTTTTAGTTAGCAAAAGTCTCCAAACATTTCCTTAAAATAATCATGTAT	3780
TTAGTTTAAAGAATTATGGGCACTGTTCAACTTAAGCAAAACAGAACACGGAAGCAGTCT	3840
TAGAAGCACCACCTTGGCCAGAGGTGGAGGTTGGAAGGGGTAGCAGGGAGAGGGGTTGGT	3900
GTATGCAGGTATTCATGCTAGGCAAAAGAGTTTAAAAGACGCCAATGTCCCTTCATTTACTG	3960
TCGTGTCTGCCCTGAAGCCAAGCGTATTGCAGCATTTATAGCCCCAGGCACATAACTAACT	4020
AGCACTGGCTTGCCAAGGAATGAACATGCAATGCCATTACTAGCTATTGAGGGAAAAGGG	4080
TCGTGTGAAGCATCACTTTGCAGGGATTACTAATGGTGGGGCAGCAGGTCTGTGAATTA	4140
AGTTATCTCTTGACCTCACCTCATGTCAACACAAATGTAATTCCTAAACAAGATGCATT	4200
GCCAGTCTCTTAGCCCTGTAAGCTGATCTTTTGCTACATGGCAGACTATAATGAAAACAT	4260
TTTTATACCTGGGTTTCTAGTCTTCACTAGAAGGCCTTGGATGTATTTTTGTCAGTTGAAA	4320
GATTTAGAAAGATTTTTACCTGCTTATAACTTGGAAGTTTAGAGTGCAATGTAAGAAAAA	4380
AGATCAAGAAATGTCATGTTATTAGCATCAGTCCACCTCCAATATTGCCGATACTTTTTTT	4440
TATTCCTGGCTCAGTTTTATTTTGCACCAGTGCAGCCCCAAGTTACTGCTGGTTGTATTTA	4500
GTTTGTGAATAGGAGCCCATAGTGTAAATAGACTTTGTAACATTCACTATAAGATGAAT	4560
TATACAGGACATGGGAAATCTCATTAAGTCTTAAAGTTAATTTAAATTAATTTATCTGTT	4620
TTCTCTAAGAAATGTTTATCATAAAATATATATGTGTATTTCCCCTTTGGTTATAAAATT	4680
TGGGAAAGTATGTACAAGTGCAGCTGCACTGACTTTAATTTTCTAGATGTCTTAATGAGA	4740
TTTATTTGTTTTAGAGAAGAACATCTTGTTAAAAGCATCAAACCTGTCTTACATAGCTG	4800
TCAACAGCCTCTTTAAGATGTGGTGGTTGTATGATCTGTGTCTTAATTGTTTCAGTTAGAG	4860
TGAGAAGTTGACCTATGATTCATTTTTTAAATTTTATATTTGGAACAAAGCTGCAAGTTAT	4920
GGTAAAGTACTGTACTGTGAGAAGTATTATGATATTTAATGCATCTGTGGCTTAACACTT	4980
GTGAGAGTTACCAGCTTGAAAATGATGGTGTGACTACCTCTTGAATCACATCTATCAAC	5040
CACCTGGCACCTACCACCAAGCTGGCTTCAATTAGTATGTGTTGCTTTTTGGTATTAAACA	5100
CTAACCGTACTAGAGACCAAAGTGAACCTGATTTTTATATGTCTTTAATAATGGTGT	5160
TATCTAGTGTTTTTTAAATTATCCTGTGTAGTATTTAGATTACCTCATTTGTCCATTTTGAC	5220
TCATGTTGTTTACAAGTGAATAAAAAACACTTGAACGTATGTTTTTAAAAGACAAAAA	5280
AGGGGTAGATGTTTGGAATGCGTTTCACTCGCATGCAGTCATCTGGAGGGACTGAAGCAC	5340
TGTTTGCCCTTCTGTACACTCTGGGTTTTATATTCTCATTTTCATGCCAATGTCTTATTC	5400
TGTCAATTATGGATATGTTGAGGTTTAAAAAATTACTTGATTAAAAATAAAACATATAA	5460
CGTTGGCATTTAAAAA	5507

50/66

Human K#2	1:-----MAEGGASKGGGEEPGKLPEPAEEESQVLRGTGHCKWFNVRMG	42
Human	1:-----MGSVSNQQFAGGCAKAAEEAPEAPEAARAADPQLLHGAGICKWFNVRMG	52
Mouse	1:-----MGSVSNQQFAGGCAKAAEKAPEEAPPDAARAADPQLLHGAGICKWFNVRMG	52
Xenopus	1:-----MGSVSNQEITEGLPKSLDGTADIHKSDKSVIFQGSQGVCKWFNVRMG	46
Drosophila	1:-----MENVQLENGLERRTTSQSSTSSANPANLASPTEECGCVRLGKCKWFNVAKG	51
C.elegans	1:MSTVVSEGRNDGNNRYSPPQDEVEDRLPDVVDNRLTENMRVPSFERLPSPTPRYFGSCKWFNVSKG	65

Human K#2	43:FGFISMINREGSPLDIPVDVFVHQSKLFMEGFRSLKEGEFVEFTFKK--SSKGLSIRVTGP-GG	105
Human	53:FGFLSMTARAGVALDPPVDVFVHQSKLHMEGFRSLKEGEAVEFTFKK--SAKGLSIRVTGP-GG	115
Mouse	53:FGFLSMTARAGVALDPPVDVFVHQSKLHMEGFRSLKEGEAVEFTFKK--SAKGLSIRVTGP-GG	115
Xenopus	47:FGFLTMTKKEGTDLETPLDVVFVHQSKLHMEGFRSLKEGESVEFTFKK--SSKGLESTQVTGP-GG	109
Drosophila	52:WGFLTPN--DGGQ----EVFVHQSVIQMSGFRSLGEQEEVEFECQR--TSRGLEATRVSSR-HG	107
C.elegans	66:YGFVIDD-----ITGEDLFVHQSNLNMQGFRSLDEGERVSYIYIERSNGKGREAYAVSGEVEG	124

コールドショックドメイン(CSD)

Human K#2	106:SPCLGSERRPKGKTLQKRKPKGDR	RCYNCGGLD-HHAKECS-LPPQPKKCHYCQSIMHNVANCPHK	167
Human	116:VFCIGSERRPKGKSMQKRRSKGDR	RCYNCGGLD-HHAKECK-LPPQPKKCHFCQSIHNVASCPK	177
Mouse	116:VFCIGSERRPKGKNMQKRRSKGDR	RCYNCGGLD-HHAKECK-LPPQPKKCHFCQSIHNVASCPK	177
Xenopus	110:APCIGSERRPKVGKQKRRQKRGDR	RCYNCGGLD-HHAKECK-LPPQPKKCHFCQNPVNHVAVQCPK	171
Drosophila	108:GSCQGSTYRPRI---NRRTRM-	RCYNCGEFANHIASECA-LGPQPKRCHRCRGEDHLHADCPHK	166
C.elegans	125:QGLKGSRIHPLG---RKKAVSL-	RCFRCKGFATHKAKSCPNVKTDAKVCYTCGSEEHVSSICFER	184

ジンクフィンガードメイン

Human K#2	168:NVAQPPASSQGRQEAESQPCTSTLPREVGGGHGCTSPFPQEARAEISERSGRSPQEAASSTKSSI	232
Human	178:AQQGPSAQGKPTYFREEEEEIHSPDLLPEAQN	209
Mouse	178:AQQGPSAQGKPAYF	191
Xenopus	172:AMQAANLEDQPITEEQELIPEIME	195
Drosophila	167:NVTQSHSNSKISNNSSSSAAQEKSEET	195
C.elegans	185:RRKHRPEQVAEEAEAAARMAAEKSPTTSDDDIREKNSNSDE	227

Human K#2	233:APEEQSKKGPSVQKRKKT	250
-----------	------------------------	-----

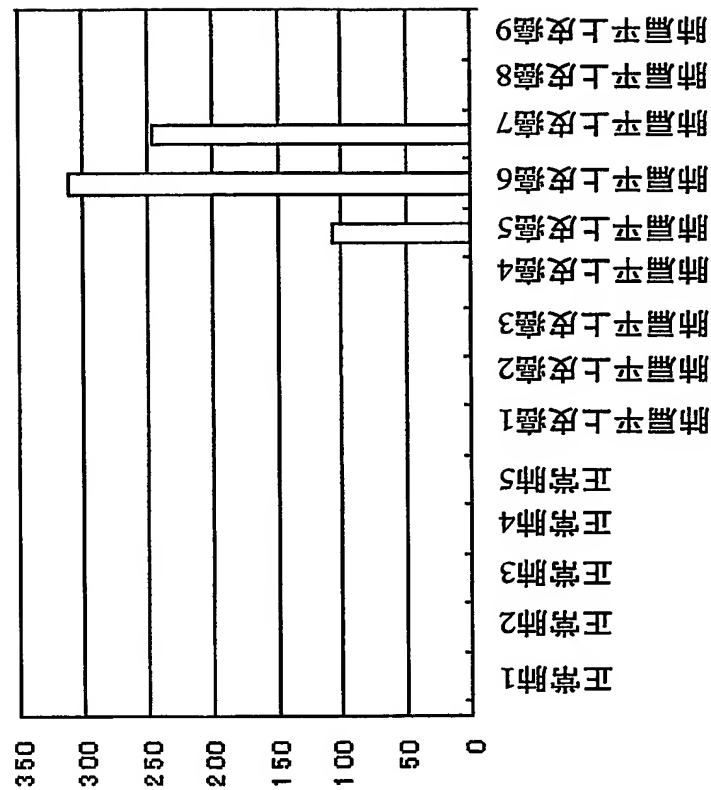


図73

52/66

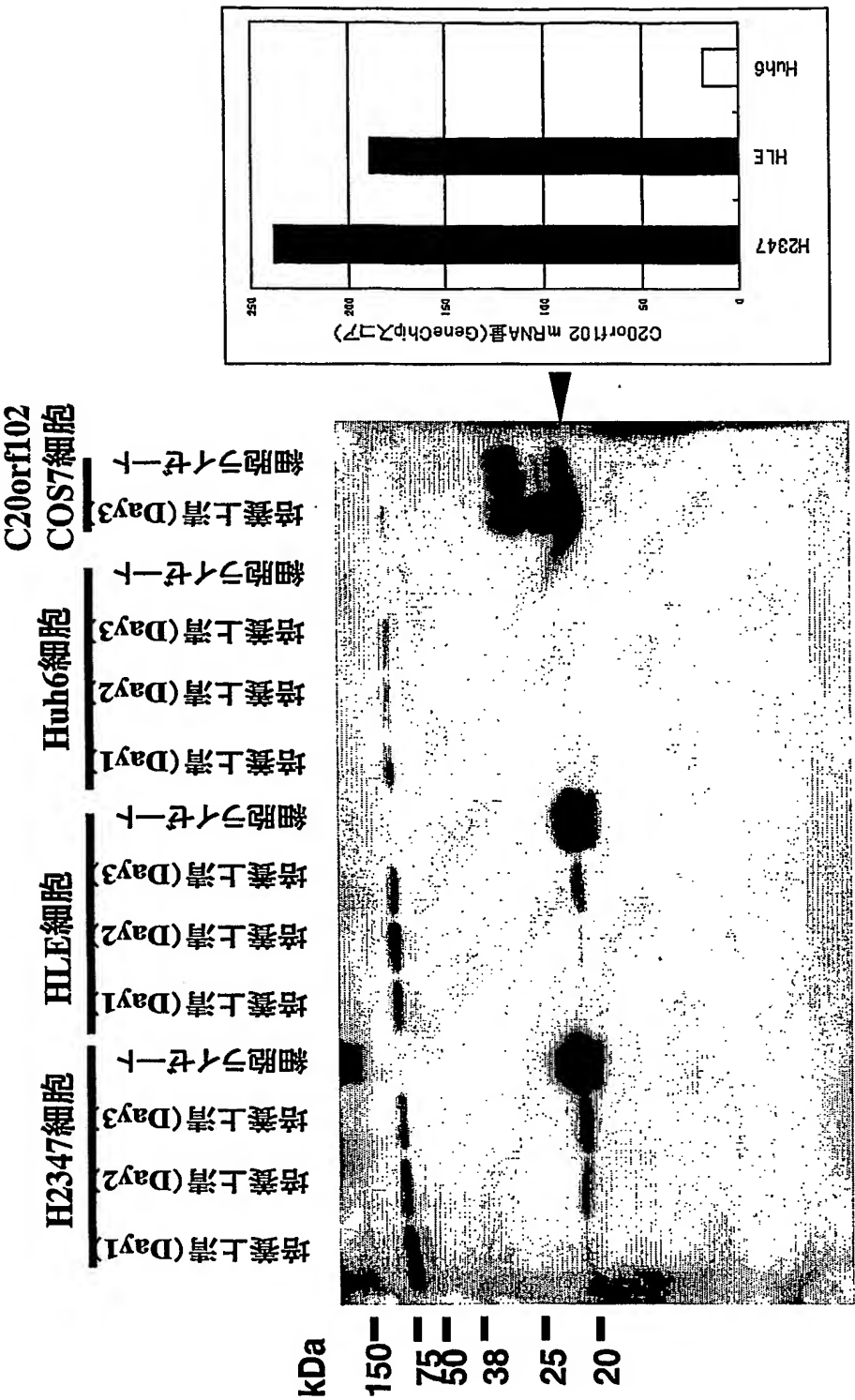


図74

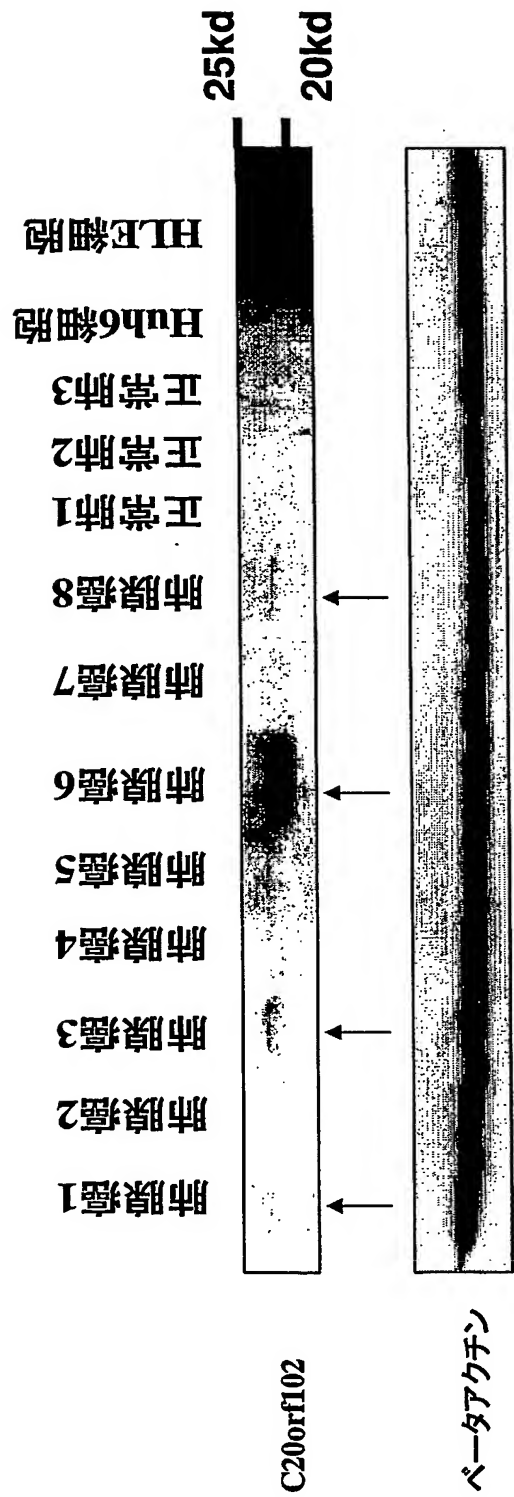
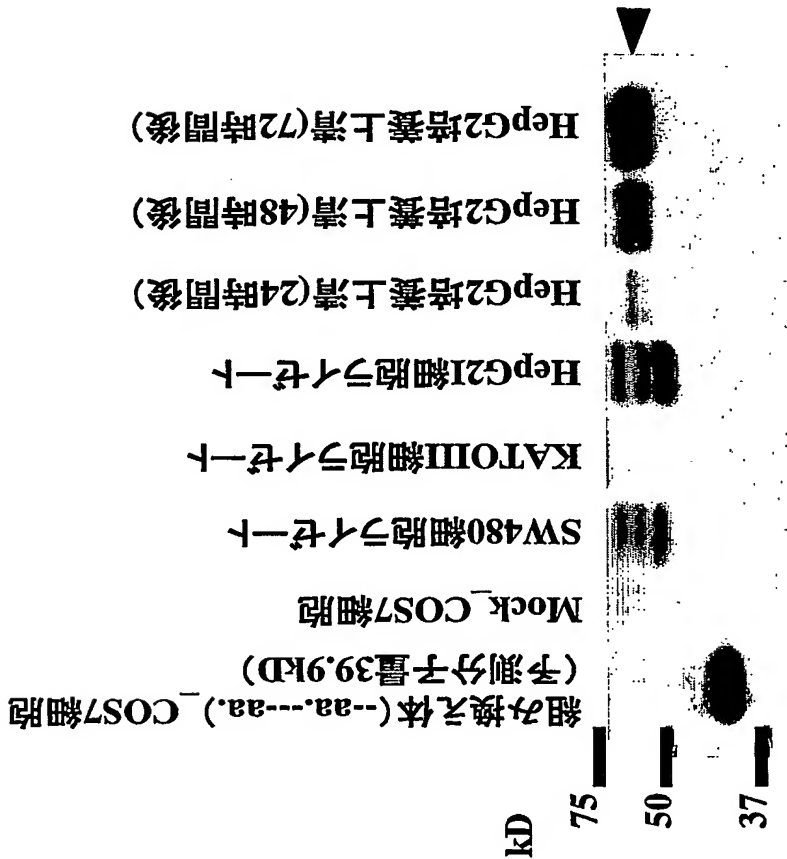
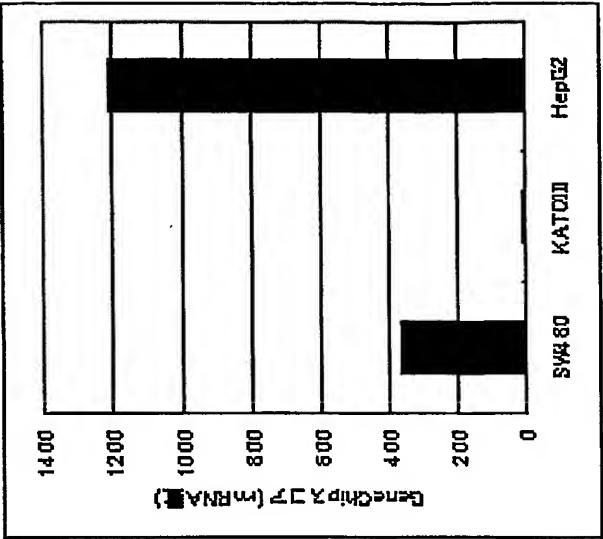


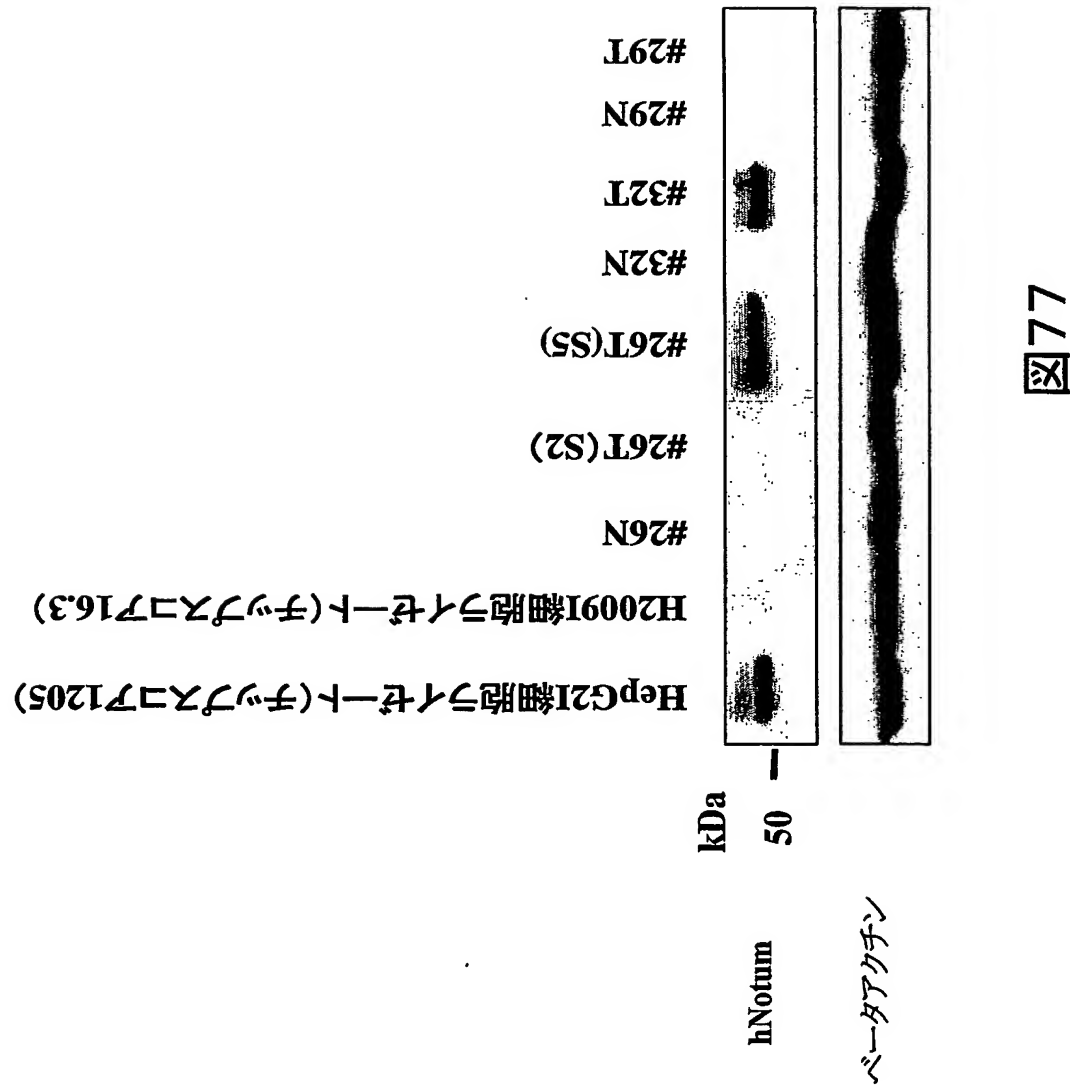
図75



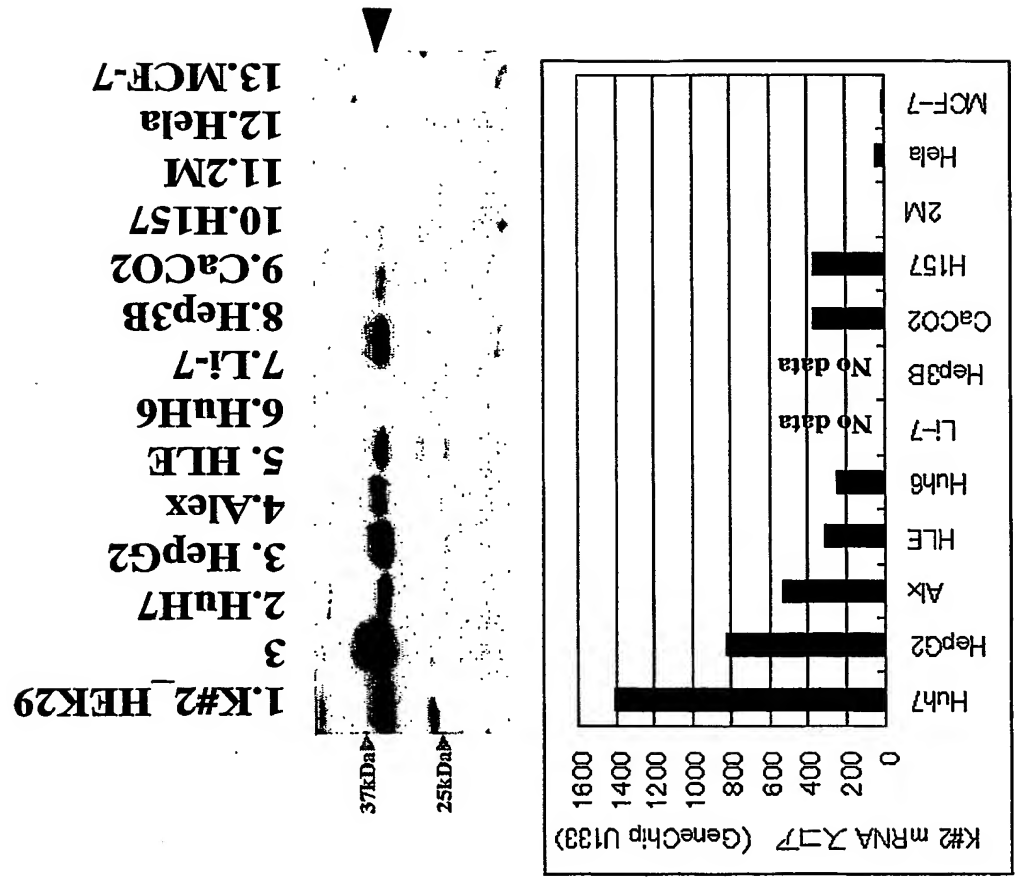
予測分子量 55.7kDa

図76





56/66



78

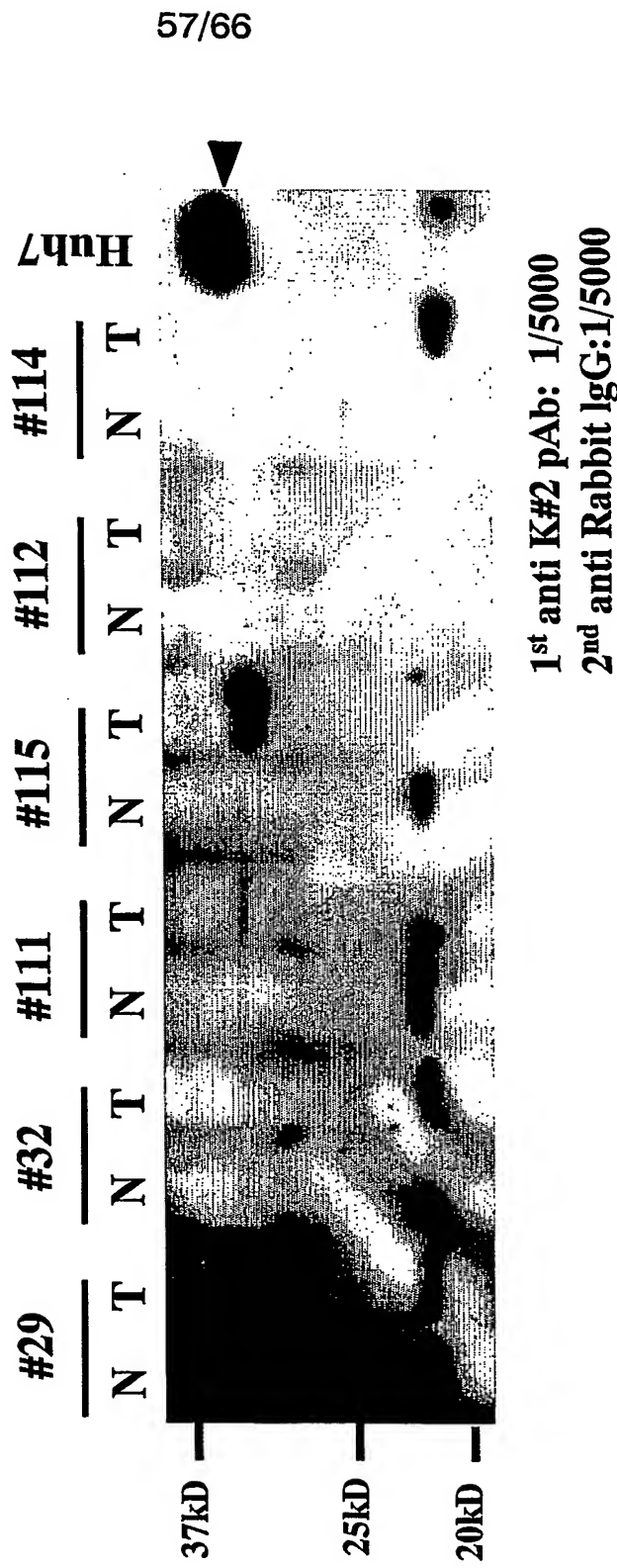
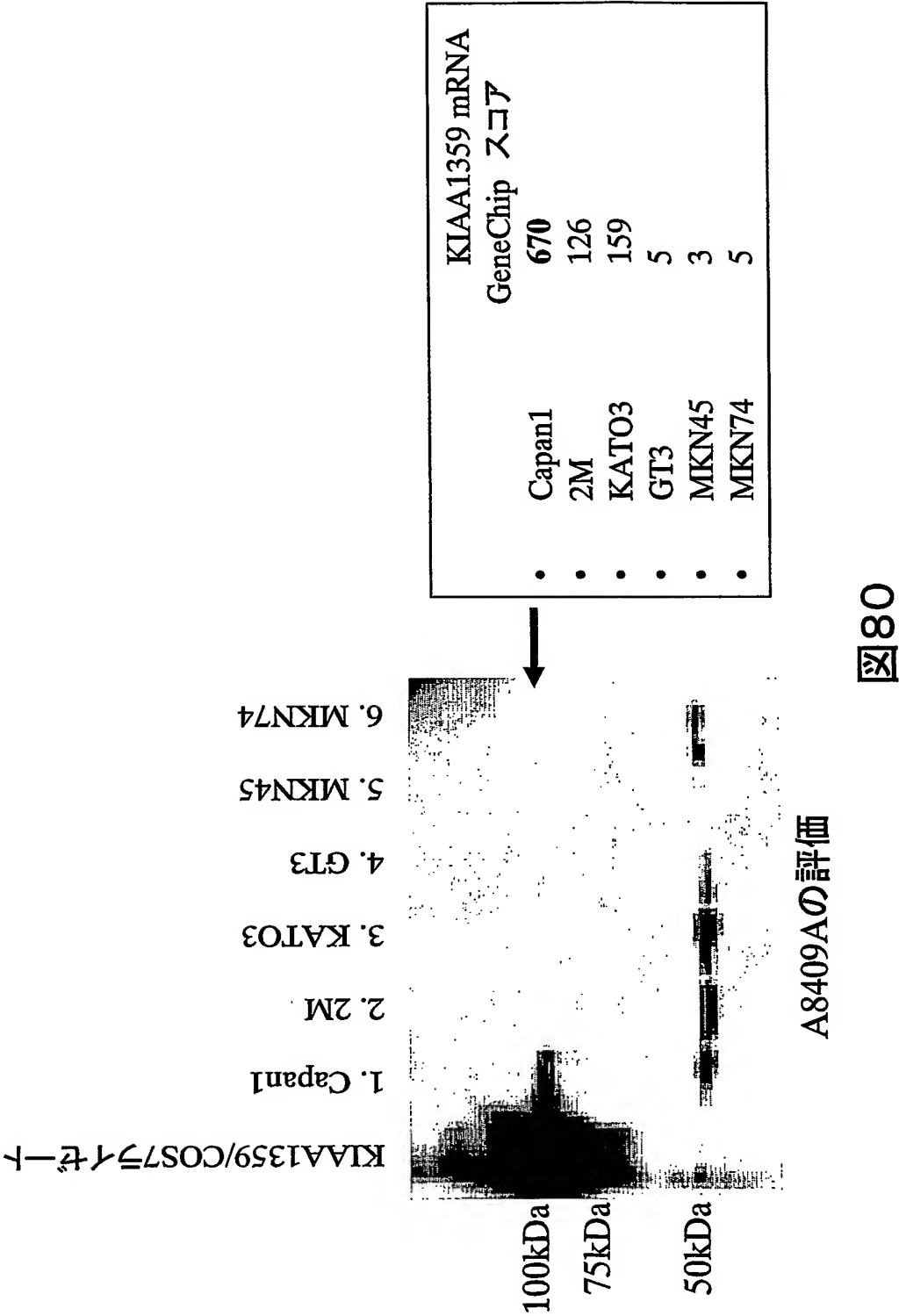


図79



59/66

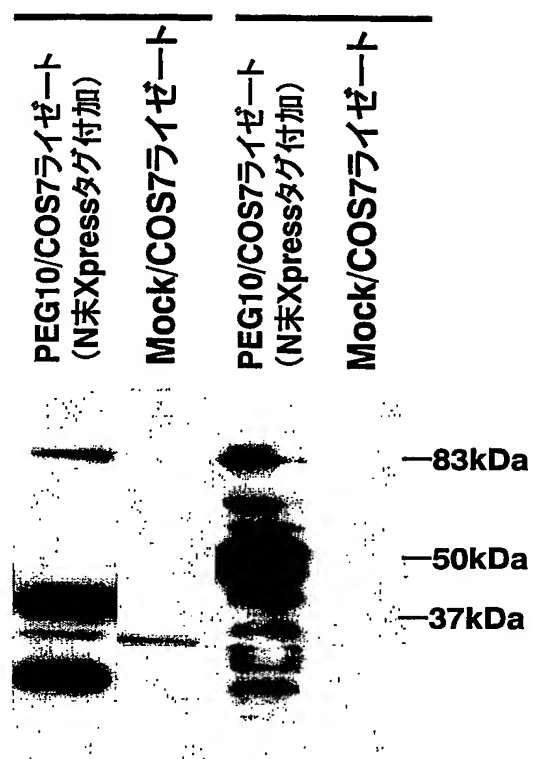
KIAA1359発現
COSTAゼー

6T
6N
5T
5N
4T
4N
3T
3N
1T
1N



81

60/66

抗Xpress抗体 抗PEG10/ORF2抗体**図82**

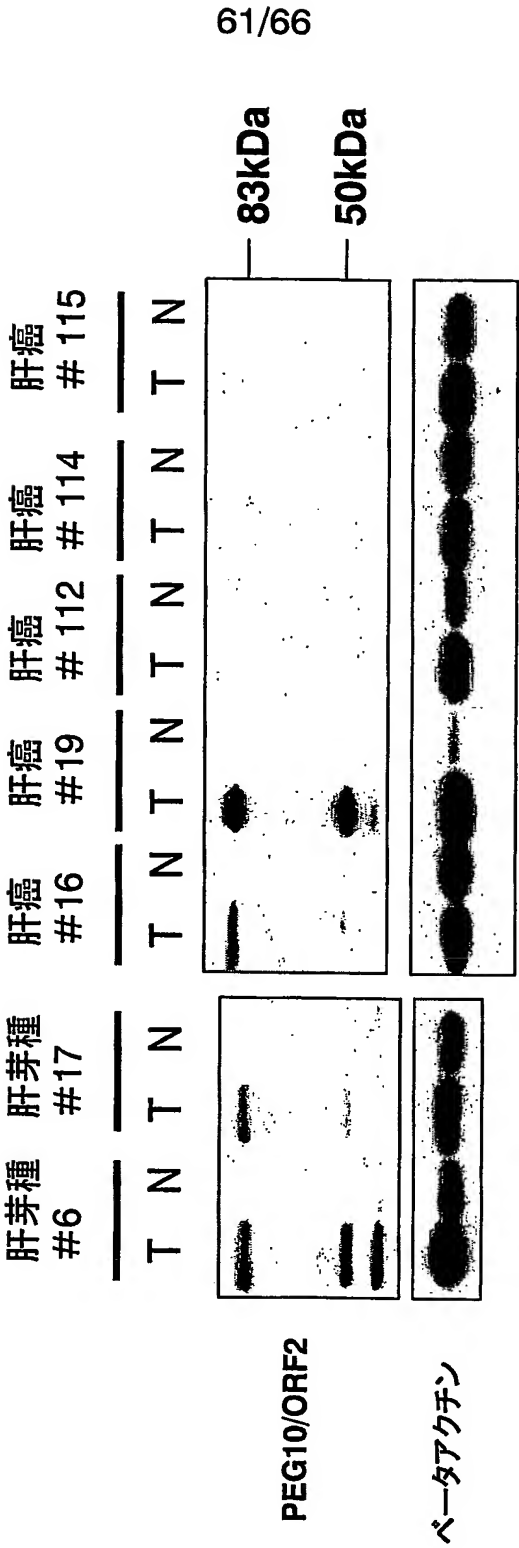


図83

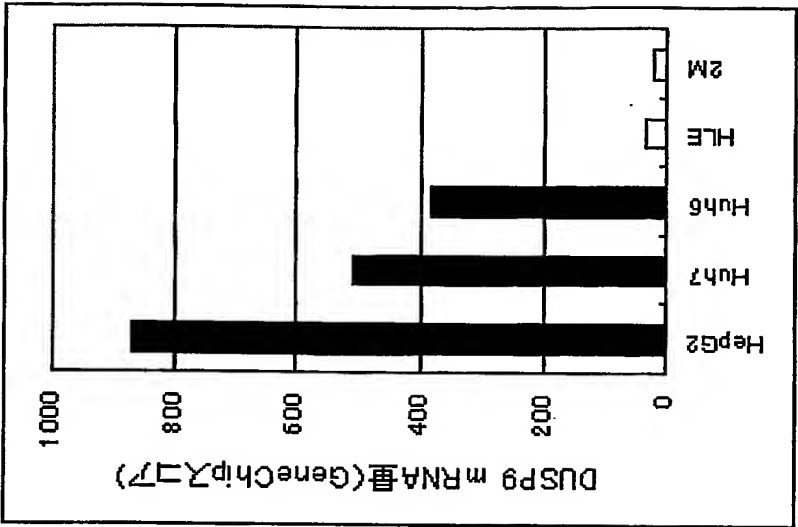
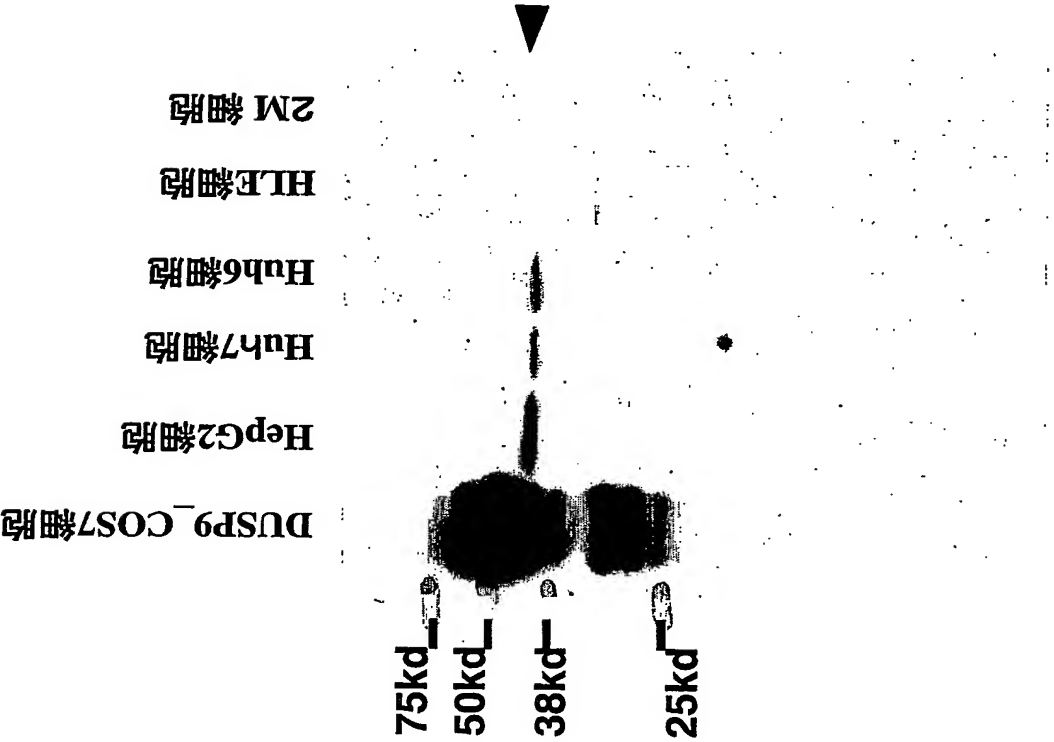


図84



63/66

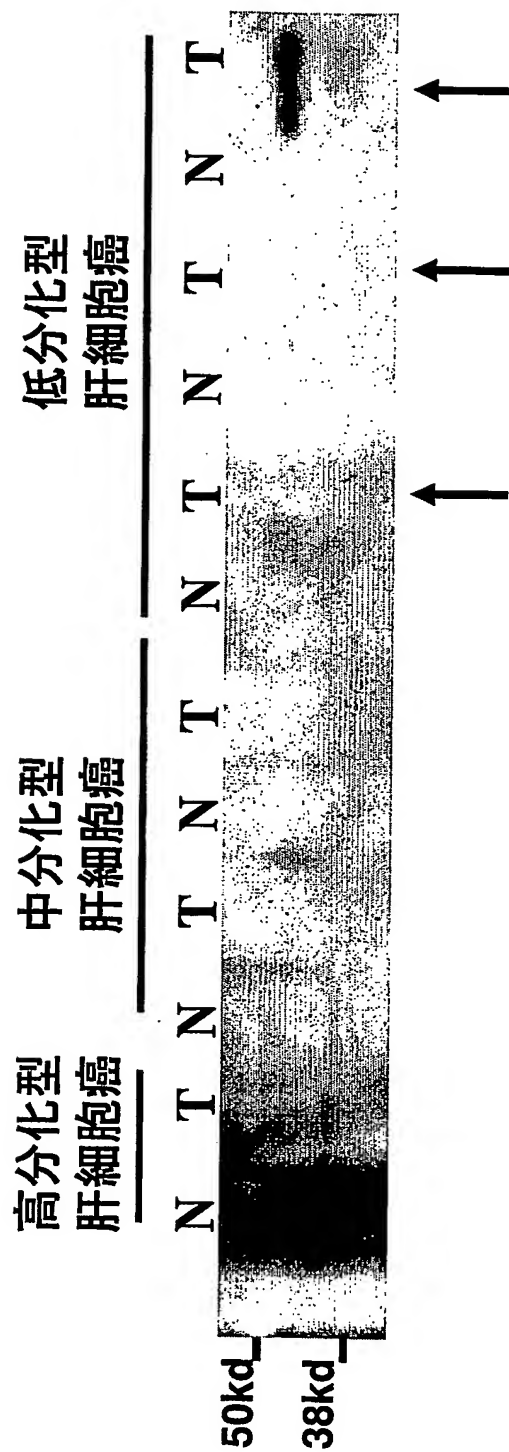


図85

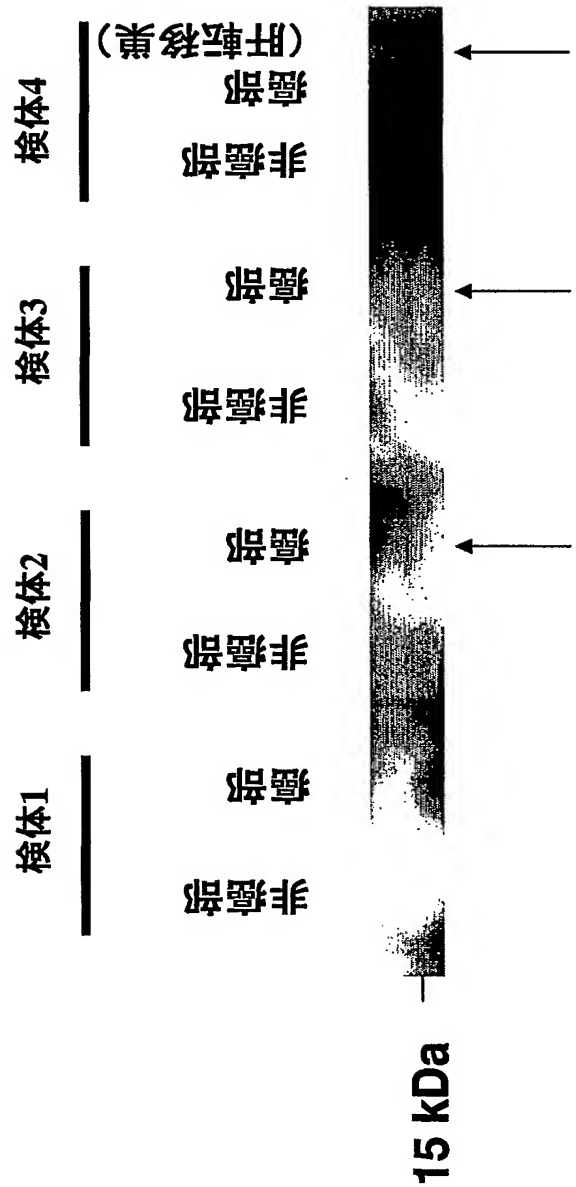


図86

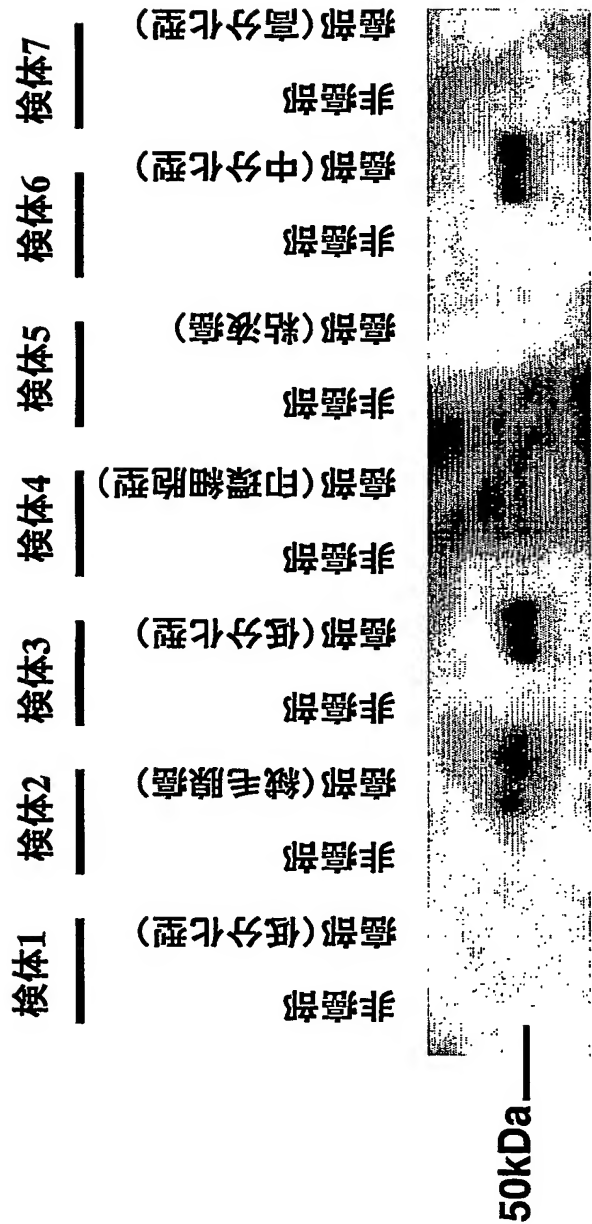


図87

66/66

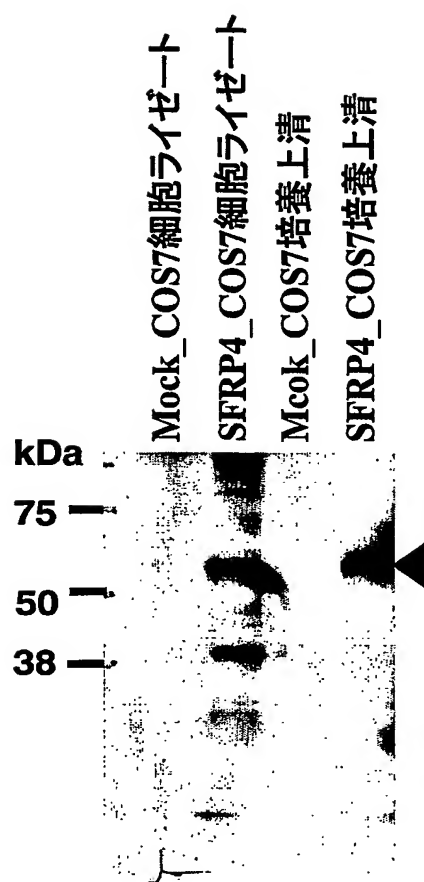


図88

SEQUENCE LISTING

<110> ABURATANI, Hiroyuki; PERSEUS PROTEOMICS INC.; CHUGAI SEIYAKU
KABUSHIKI KAISHA

<120> Genes Highly Expressed in Cancers

<130> PCG9001W0

<150> JP 2003-290704

<151> 2003-08-08

<160> 292

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 19341

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 1

```

agtaagaatc agcagcgagg gcaaggagta cggacggggag tcagaggcag agcgaggggtg      60
tgtggagggc cggcggggac cgccggggagc gcgcggatgt cggigticct ggggccaggg      120
atgccctctg catctttatt agtaaatctt ctttcagcct tactcatcct atttgigtgt      180
ggagaaacag aaataagatt tacitggacaa actgaatttg ttgttaatga aacaagtaca      240
acagttattc gtcttatcat tgaaaggata ggagagccag caaatgttac tgcaattgta      300
tcgctgtatg gagaggacgc tggtagacttt tttagacacat atgcctgcagc ttttatacct      360
gccggagaaa caaacagAAC agtgtacata gcagtaigtg atgatgactt accagggcct      420
gacgaaactt ttatttttca cttaacattt cagaaacctt cagcaaatgt gaagcttgga      480
tggccaagga ctgttactgt gacaatatga tcaaatgaca atgcatttgg aattatttca      540
tttaataatg ttccttcaat cgcagtgagt gagcccaagg gcagaaatga gtctatgcct      600
cttactctca tcagggaAAA gggaacctat ggaatgggtca tggtagacttt tgaggttagag      660
ggtggcccaa atccccctga tgaagatttg agtccagtta aaggaaatat cacccttccc      720
cctggcagag caacagtatt ttataacttg gcagtactcg atgacgaggt accagaaaat      780
gatgaaatat ttttaattca actgaaaagt gtagaaggag gagctgagat taacacctct      840
aggaattcca ttgagatcat cattagagaa aatgatagtc ccgtgagatt ctttcagagt      900
atttatttgg ttccctgagga agaccacata ctcataattc cagtagttcg tggaaaggac      960
aacaatggaa atctgatagg atctgatgaa tatgagggtt caatcagtta tgctgtcaca     1020
actgggaatt ccacagcaca tgcccagcaa aatctggact tcatigatct tcagccaaac     1080
acaactgttg tttttccacc ttttatcat gaatctcact tgaaatttca aatagtigat     1140
gacaccatac cggagatigc tgaatcgitt cacattatgt tactaaaaga taccitacag     1200
ggagatgctg tgctaataag ccttctcgtt gtacaagtca ccatlaagcc aaatgataaa     1260
ccitatggag tcctttcatt caacagtgtt ttgtttgaaa ggacagttat aattgaigaa     1320

```

gatagaatat caagatatga agaaatcaca gtggttagaa atggaggaac ccatgggaat 1380
gtctctgcga attgggtggt gacaccgaac agcactgac cctcaccagt aacagcagat 1440
atcagaccga gctctggagt tcttcatttt gcacaagggc agatgttggc aacaattcct 1500
cttactgggg gtgatgatga tcttccagaa gaggcagaag cttatctact tcaaatcttg 1560
cctcatacaa tacgaggagg tgcagaagtg agcgagccag cggagctttt gtcttacatt 1620
caggatagtg atgatgtcta tggcctaata acatittttt ctatggaaaa ccagaagatt 1680
gaaagcagcc cagggtggacg atactttatcc ttgagtttta caagactagg agggactaaa 1740
ggagatgtga ggttgcctta tctgttactt tacattcctg ctggagctgt ggacccttg 1800
caagcaaaag aaggcatctt aaatatatca aggagaaatg acctcatttt tccagagcaa 1860
aaaactcaag tctactacaa attaccaata agaaatgatg cattccttca aaatggagct 1920
cactttctag tacagtigga aactgtggag ttgttaaaca taattcctct aatcccaccc 1980
ataagcccta gatttgggga aatctgcaat atttctttac tggttactcc agccattgca 2040
aatggagaaa ttggctttct cagcaatctt ccaattattt tgcatgaacc agaagatttt 2100
gctgctgaag tggatatacat tcccttacct cgggatggaa ctgatggcca ggctactgtc 2160
tactggagtt tgaagccctc tggctttaat tcaaaagcag tgaccccgga tgatataggc 2220
ccctttaatg gctctgtttt gtttttactt gggcaaagtg acacaacaat caacattact 2280
atcaaagggtg atgacatacc ggaaatgaat gaaactgtaa cactttctct agactgggtt 2340
aacgtggaaa accaagtgtt gaaatctgga tatactagcc gtgacctaat tattttggaa 2400
aatgatgacc ctgggggagt ttttgaattt tctcctgctt ccagaggacc ctatgttata 2460
aaagaaggag aatctgtaga gctccacatc atccgatcaa gggggctcct tgttaagcag 2520
tttctacact accgagtaga gccaagagat agcaatgaat tctatggaaa cacgggagta 2580
ctagaattta aacctggaga aaggagagata gtgatcacct tgctagcaag attggatggg 2640
ataccagagt tggatgaaca ctactgggtg gtcttcagca gccacggaga acgggaaagc 2700
aagttgggaa gtgccacat tgtcaatata acgattctga aaaatgatga tctcatggc 2760
attatagaat ttgtttctga tggcttaatt gtagatgata atgaaagcaa aggagatgtt 2820
atctatagt ctgtttatga tgtagtgaaga aatcgaggca acitiggta tgttagtgta 2880
tcatgggtgg ttagtcaga ctttacacaa gatgtattt cgtlacaagg gactgtgtgc 2940
tttggagatc aggaattttc aaaaaatac accatttact ccttccaga tgagattcca 3000
gaagaaaagg aagaatttac cgttatctta ctgaatggca ctggaggagc taaagtggga 3060
aatagaacaa ctgcaactct gaggattaga agaaatgatg acccatitta ttttgcagaa 3120
cctcgtgtag tgagggttca agaaggggag actgccact ttacagttct cagaaatgga 3180
tctgttgatg tgacttgcct ggtccagtat gctaccaagg atgggaaggc tactgcaaga 3240
gagagagatt tcatcctgt tgaaaaagga gaaacgtca tttttgaggt tggaaagtaga 3300
cagcagagca tatccatatt tgttaatgaa gatggatatc cggaacaga tgagcccttt 3360
tatataatcc tcttgaattc accaggtagt ccagtagtat atcaataagg agtagctaca 3420
gtataaatg aagctaata tgaaccaaat ggcatitttt ctctggagcc catagacaaa 3480
gcagtgggaag aaggaaagac taatgcatit tggattttga ggcaccgagg atactttggt 3540

agtgtttctg tatcttggca gctctttcag aatgattctg ctttgcagcc tgggcaggag	3600
ttctaigaaa cticaggaac tgtaaacttc atggatggag aagaagcaaa accaatcatt	3660
ctccatgcct ttccagataa aattcctgaa ticaatgaat tttatttccct aaaacttgta	3720
aacatttcag gttgatcccc aggtcctggg ggccagctag cagaaaccaa cctccagggtg	3780
acagliaatgg ctccattcaa tgaatgaccc ttiggagttt ttatcttggga tccagaggtg	3840
ttagagagag aagtggcaga agatgtcctg tctgaagatg atatgtctta tattaccaac	3900
ttcaccattt tgaggcagca ggggtgtgtt ggigtatgtac aactgggctg ggaaatactg	3960
tccagtgagt tccctgtctg tctgccacca atgatagatt ttttactggg tggaaatttc	4020
cccaccaccg tgcatttaca acagcacatg cggggtcacc acagtgggaac ggatgctttg	4080
tactttaccg gactagaagg tgcatttggg actiggtaatt caaaatacca tcccttcagg	4140
aataatacaa ttgccaaacti tacattttca gcttgggttaa tgcccaatgc caatacgaat	4200
ggattcattt tagcgaagga tgacggtaat ggaagcatct actacggggg aaaaatacaa	4260
acaaacgaat cccatgtgac actttccctt cattataaaa ccttgggttc caatgctaca	4320
tacatigcca agacaacagt catgaaatat ttagaagaaa gtgtttggct tcatctacta	4380
attatcctgg aggatgggat aatcgaattc tacctggatg gaaatgcaat gcccagggga	4440
atcaagagtc tgaaaggaga agccattact gacggctcct ggatactgag aattggagca	4500
gggataaatg gcaatgacag atttacaggt ctgatgcagg atgtgaggtc ctatgagcgg	4560
aaactgacgc ttgaagaaat ttatgaactt catgccatgc ccgcaaaaag tgatttacac	4620
ccaatttctg gatatctgga gticagacag ggagaaacta acaaatcatt cattatttct	4680
gcaagagatg acaatgacga ggaaggagaa gaattattca ttcttaaaact agtttctgta	4740
tatggaggag ctctgtattt ggaagaaaat actactgcaa gattaacaat acaaaaaagt	4800
gacaatgcaa atggcttggt ttgtttcaca ggagcttgta taccagagat tgcagaggag	4860
ggatcaacca tttcttgtgt ggttgagaga accagaggag ctctggatta tgtgcatgtt	4920
ttttacacca tttcacagat tgaaactgat ggcatlaatt acctgttga tgactttgct	4980
aatgccagtg gaactattac attccttccct tggcagagat cagaggttct gaatatatat	5040
gttcttgatg atgatattcc tgaacttaat gagtatttcc gtgtgacatt ggtttctgca	5100
attcctggag atgggaagct aggtcctaact cctaccagtg gtgcaagcat agatcctgaa	5160
aaggaaacga ctgatatac catcaaagct agtgatcatc catatggctt gctgcagttc	5220
tccacagggc tgcctcttca gcctaaggac gcaatgaccc tgcttgaag cagcgttcca	5280
catactactg tggaggagga agatggagaa atcaggttat tggatcatccg tgcacaggga	5340
cttctgggaa ggggtgactgc ggaatttaga acagtgtcct tgacagcatt cagtcttag	5400
gattaccaga atgttgctgg cacattagaa tttcaaccag gagaaagata taaatacatt	5460
ttcataaaca tcaatgataa ttctatttct gaactggaaa aatcttttaa agttgagttg	5520
ttaaacttgg aaggaggagt agctgaactc tttagggttg atggaagtgg tagtggtgat	5580
ggggacatgg aattcttccct tccaactatt caciaacgtg ccagtctagg agtggcttcc	5640
caaattctag tgacaattgc agcctctgac cacgctcatg gcgtatttga atttagccct	5700
gagtcactct ttgtcagtgg aactgaacca gaagatgggt atagcactgt tacattaaat	5760

gttataagac	atcatggaac	tcgtctcca	gtagcttgc	attggaacat	agactctgat	5820
ctgatggg	atctcgctt	cacctctggc	aacatcacat	ttgagattgg	gcagacgagc	5880
gccaatatca	ctgtggagat	attgcctgac	gaagaccag	aactggataa	ggcattctct	5940
gtgtcagtc	tcagtgtttc	cagtggttct	ttgggagctc	atattaatgc	cacgttaaca	6000
gttttggcta	gtgatgatcc	atatgggata	ttcatttttt	ctgagaaaaa	cagaccigt	6060
aaagttaggg	aagcaaccca	gaacatcaca	ctatcaataa	taaggttgaa	aggcctcatg	6120
ggaaaagtcc	ttgtctcata	tgcaacacta	gatgatatgg	aaaaaccacc	ttatittcca	6180
cctaatttag	cgagagcaac	tcaaggaaga	gactatatac	cagcttctgg	atttgccttt	6240
tttggagcta	atcagagtga	ggcaacaata	gctatttcaa	ttttggatga	tgatgagcca	6300
gaaaggtccg	aatctgtctt	tatcgaacta	ctcaactcta	cittagtagc	gaaagtiacag	6360
agtcgttcaa	ttccaaattc	tccacgtctt	gggcctaagg	tagaaactat	tgcgcaacta	6420
attatcattg	ccaatgatga	tgcatttggg	actcttcagc	ctcagcacc	aattgtccga	6480
gtggcagaaa	atcatgttgg	accatttatt	aattgtgacta	gaacaggagg	agcatttgca	6540
gatgtctctg	tgaagtttaa	agctgttgcca	ataacagcaa	tagctgggtga	agattatagt	6600
atagcttcat	cagatgttgg	cttgctagaa	ggggaaacca	gtaaagccgt	gccaatatat	6660
gtcattaatg	atatctatcc	tgaactggaa	gaatcttttc	ttgtgcaact	gatgaatgaa	6720
acaacaggag	gagccagact	aggggcttta	acagaggcag	tcattattat	tgaggcctct	6780
gatgaccctt	atggattatt	tggttttcag	attactaaac	ttattgtaga	ggaacctgag	6840
tttaactcag	tgaaggtaaa	cctgccaata	attcgaaatt	ctgggacact	cggcaatgtt	6900
accgttcagt	gggttggcac	cattaatgga	cagcttgcta	ctggcgacct	gcgagttgtc	6960
tcaggtaatg	tgacctttgc	ccctggggaa	accattcaaa	ccitgttgtt	agaggctcctg	7020
gctgacgacg	ttccggagat	tgaagagggt	atccaagtgc	aactaactga	tgcctctgggt	7080
ggaggtiacta	ttgggttaga	tgaattgca	aataattat	ttcctgcca	tgatgatect	7140
tatgggtacag	tagcctttgc	tcagatgggt	tatcgtgttc	aagagcctct	ggaaagaagt	7200
tccigtgcta	atataactgt	caggcgaagc	ggagggcact	ttggtcggct	gttgttgttc	7260
tacagtactt	ccgacatiga	tgtagtggct	ctggcaatgg	aggaaggica	agatttactg	7320
tcctactatg	aatctccaat	tcaaggggtg	ccigaccac	tttggagaac	ttggatgaat	7380
gtctctgccg	tgggggagcc	ccigtatacc	tgtgccactt	tgtgccctta	ggaacaagct	7440
tgtctcagct	tttcattttt	cagtgtctct	gagggctccc	agtgittctg	gatgacatca	7500
tggatcagcc	cagctgtcaa	caattcagac	ttttggacct	acaggaaaaa	catgaccagg	7560
gtagcatctc	tttttagtgg	tcaggctgtg	gctgggagtg	aciatgagcc	tgtgacaagg	7620
caatgggcca	taatgcagga	aggatgatga	ttcgcaaatc	tcacagtgtc	tattcttctt	7680
gatgatitcc	cagagatgga	tgagagtitt	ctaatttctc	tccttgaagt	tcacciccatg	7740
aacatttcag	ccagtttgaa	aaatcagcca	accataggac	agccaaatat	ttctacagtt	7800
gtcatagcac	taaatgggtga	tgccttttgg	gtgttttgga	tttacaatat	tagtcccaat	7860
acttccgaag	atggcttatt	tgttgaagtt	caggagcagc	cccaaacctt	ggtggagctg	7920
atgatacaca	ggacaggggg	cagcttaggt	caagtggcag	tgaatggcg	tgttgttgggt	7980

ggaacagcta	ctgaaggttt	agattttata	ggigctggag	agattttgac	ctttgctgaa	8040
ggtgaaacca	aaaagacagt	catttttaacc	atcttggatg	actctgaacc	agaggatgac	8100
gaaagtaica	tagttagttt	ggtgtacact	gaaggiggaa	gtagaatttt	gccaaagctcc	8160
gacactgtta	gagtgaacat	tttggccaat	gacaaigtgg	caggaattgt	tagctttcag	8220
acagcttcca	gatctgtcat	aggtaatgaa	ggagaaattt	tacaattcca	tgtgataaga	8280
actttccctg	gtcgaggaaa	tgttactgtt	aacttgaaaa	ttattgggca	aaatctagaa	8340
cicaattttg	ctaactttag	cggacaactt	ttctttccctg	aggggtcgtt	gaatacaaca	8400
ttgtttgtgc	atttgttggg	tgacaacatt	ctgaggaga	aagaagtata	ccaagtcatt	8460
ctgtatgatg	tcaggacaca	aggagtcca	ccagccggaa	tcgccctgct	tgatgtctaa	8520
ggataigcag	ctgtccctac	agtagaagcc	agtgatgaac	cacatggagt	tttaaatttt	8580
gctctttcat	caagatttgt	gttactacaa	gaggctaaca	taacaattca	gcttttcatc	8640
aacagagaat	tiggatctct	aggagctatc	aatgtcacat	ataccacggg	tcctgggaatg	8700
ctgagtcctga	agaaccaaac	agtaggaaac	ctagcagagc	cagaagtiga	ttttgtccct	8760
atcattggct	ttctgatit	agaagaaggg	gaaacagcag	cagccatcaa	cattaccatt	8820
cttgaggatg	atgtaccaga	gctagaagaa	tatttccctgg	tgaatttaac	ttacgtggga	8880
cttaccatgg	ctgcttcaac	ttcattttct	cccagactag	attcagaagg	ttgactgca	8940
caagttatta	ttgatgccaa	tgatggggcc	cgagggtgaa	ttgaatggca	acaaagcagg	9000
tttgaagtaa	atgaaaccca	tggaagttaa	acattggtag	cccagaggag	cagagaacct	9060
cttggccatg	tttccittat	tgtgtatgct	cagaatttgg	aagcacaagt	ggggctggat	9120
tatatcttca	ccccaatgat	tcctcatit	gctgatggag	aaaggataaa	aaatgtcaat	9180
atcatgattc	tigtatgata	cattccagaa	ggagatgaaa	aatitcagct	gattttaaca	9240
aatcccttct	ctggactaga	gctagggaaa	aatacaatag	ccitaaattat	tgtccttgc	9300
aatgatgacg	gccciggagt	tcctatcat	aacaacagt	agcacttttt	cctaagagag	9360
ccaacagctc	tcctacgtcca	ggagagtgtt	gcagtattgt	acattgttcg	ggaacctgca	9420
caaggattgt	ttggaacagt	gacagttcag	ttcattgtga	cagaagtga	ttcctcaaat	9480
gaatctaaag	atctgactcc	ttccaaaggc	tataattgtt	tagaagaagg	tgttcgattc	9540
aaggccctac	aaatatctgc	cataatagac	acggaaccag	aaatggatga	gtattttgtt	9600
tgcaccttgt	ttaatccaac	tggagggtgt	agactagggg	tgcattgtca	aacctgata	9660
acagtitttg	aaaaccaggc	ccctttgggg	ctattcagta	tcctctgcagt	tgaataataga	9720
gccacctcca	tagacatcga	agaagccaat	aggaccgtgt	atttaaatgt	atctcgaact	9780
aatgacattg	atttggctgt	gagtgtgcag	tgggagacag	tatctgaaac	agcctttggc	9840
atgaggggaa	tggatgttgt	gttttccgta	tttcaaagt	ttttggatga	atcagcttct	9900
ggctgggtgt	tcctttactt	ggaaaaattt	atatatggta	taatgttaag	aaaatcatct	9960
gttactgttt	accgatggca	ggggattttt	attccagtgt	aggatttaaa	tatagaaaat	10020
cctaaaactt	gtgaggccct	taatatgtgt	ttttctccct	actttgtgat	tactcatgaa	10080
gaaagaaaig	aagaaaagcc	ttctcttaac	agtgigttaa	cattcacatc	tggatttaaa	10140
ttattccctg	tacaaacaat	cattattctg	gaaagtcttc	aaglaagata	ttttacttca	10200

gacagccaag attatttaatt cattgcaagt caaagagatg attccgaatt aactcaggic 10260
 ttcagggtgga atggaggaag cticgtgttg catcaaaaac tccctgtccg aggtgtgctg 10320
 accgtggcct tgttcaacaa gggaggctct gigtcttag ccatttccca ggctaatgcc 10380
 aggctaaact cctttttatt cagatggctt ggcagtgggt ttattaacti tcaagaggig 10440
 cctgtcagtg ggacaacaga agttgaggct ttgtcttcag ccaatgatat ttaccttaata 10500
 ttgtccgaaa atgtctttct aggagatcag aattcaattg atattttcat ctgggagatg 10560
 ggacagtctt ccttcaggta ttttcagtct gtagattttg ctgctgttaa cagaatccac 10620
 tccttcacac cagctcagg aatagcccac ataccttcta ttgggccaag atatgtctac 10680
 tcttttactg ctggaaattc ggagcgtaat caattctctt ttgttctgga agtaccttct 10740
 gcttatgatg tggtttctgt tacagtaaag tcccttaatt caagcaagaa tttaatagct 10800
 ctagtgggag ctcatcaca tataatagag ctagcctaca tticcagcca ttctgacttt 10860
 attcctagtt cagggtgaact gatatttgaa ccgggtgaga gagaagctac aatagcagta 10920
 aatatccttg atgatacagt tccagaaaaa gaagaatcct tcaaagtica acttaaaaat 10980
 cccaaaggag gagcagagat tggcattaat gattctgtaa caataacat tctgtctaat 11040
 gatgatgcct atggaattgt tgcatttgct cagaattcat tataataagca agtggagaa 11100
 atggagcaag atagcctagt aacctigaac gtigaacgt taaaaggaac atatggccgt 11160
 ataaccatag catgggaagc tcatggaagt attagtata tatttcctac ctccaggagt 11220
 attttattta ctgaaggcca ggtactgtca acaatcactc taactattct tgcgtataat 11280
 ataccagagt tatcagaggt tgtgattgta acctcaccg giatcaccac agaaggggtt 11340
 gaggactcat acaaagggtc tactattgat caggacagaa gcaagtcgt tataacaact 11400
 ttgcccattg actcaccctt tggcttgggt ggctggcggt ctgcgtctgt cticattaga 11460
 gtagcagagc cttaaagaaa caccaccact ctccagttac aaatagctcg agataaagga 11520
 ctacttgggg atattgccat tcccttgaga gctcaacca atttcttact gcatgtcgat 11580
 aatcaagcta ctgagaatga agattatgta ttgcaagaaa caataataat aatgaaagaa 11640
 aacataaaaag aagctcatgc cgaagtctc attttgccgg atgaccttc tgaattggag 11700
 gaaggattta ttgtcactat cacigagggt aacctgggtg actctgactt ctctacagga 11760
 cagccaagtg tgcggaggcc cgggaatgga atagctgaga taatgataga agaaaatgac 11820
 gatcccagag gaatttttat gtttcatgtt actagaggcg ctggggaagt tattactgcc 11880
 tatgagggtc ctccaccctt gaacgttctt caagttccgt tagtccggt ggctggaagc 11940
 ttiggggcag taaatgttta ttggaaagca tcaccagaca gtgttggcct ggaagacttt 12000
 aaaccatctc atgggattct tgaatttgca gataaacagg ttactgcaat gatagaaatc 12060
 accataattg atgatgctga atttgaattg acagagacgt tcaatatttc ctgtatcagt 12120
 gttgtctggag gtggcagact tgggatgat gttgtggtta ctgttgttat tccacaaaat 12180
 gattctccat ttggagtatt tggatttgaa gaaaagactg taatgattga tgaatccctt 12240
 tcatccgatg acctgattc atatgtgaca ttgacgggtg tccggtcccc aggaggaaaa 12300
 ggaaccgtcc gacttgagtg gaccatagat gagaaggcta aacataacct tagtcccttg 12360
 aatgggaccc ttcattttga tgagactgag tccagaaga ccatttgttt gcacacactt 12420

caagacacag	tgittgagga	ggacaggcgt	ttcaccattc	agctgatatc	aattgatgag	12480
gtagaaatat	ctccagtaaa	aggtagtgc	tcaataatta	ttcgggggtga	taagcgagca	12540
tcaggagaag	ttgggatagc	tccgtcatct	aggcacatcc	tcattgggga	accctcagca	12600
aaataataatg	gtaccgctat	tatcagcctt	gttcgaggcc	cagggaattt	gggggaggtc	12660
acagtgttct	ggaggatatt	ccctccttcc	gtgggggaat	ttgctgaaac	atcaggaaaa	12720
ctgacaatgc	gagacgaaca	gtctgcagtc	attgtagtaa	tacaggcttt	gaacgatgac	12780
attcccagg	aaaaaagctt	ctatgagttt	cagctcactg	cagtcagtgg	gggaggagtt	12840
ctgagtgaat	ccagcagcac	tgccaacatc	acgggtggtg	ccagcgactc	tccttatggc	12900
cgatttgcct	tttccatga	gcaacttcga	gtgtcagaag	cacagagggt	taacatcaca	12960
atcatccgtt	ccagtggaga	ttttggccat	gtgcgactct	ggtacaagac	gatgagcggg	13020
acagcggaag	caggcttggga	ttttgttcc	gcagcagggg	agctcctctt	tgaagcaggg	13080
gagatgagga	aaagtctgca	tgttgaaatc	cttgatgatg	actatcctga	aggcccagag	13140
gaattttctc	taacaattac	aaagggtggaa	ctccaggga	gagggtatga	ttttaccatt	13200
caagaaaatg	gacttcagat	agatcaacct	cctgaaaatg	gaaacatctc	cattgttcgc	13260
atcataataa	tgaaaaatga	taacgcagaa	ggcatcattg	aatttgacc	aaagtatact	13320
gccttcgaag	tggaggaaga	tgttgggctg	atcatgatcc	cagtgggtgag	gctacatgga	13380
acttatggct	atgtgacagc	tgatttcac	tctcagagct	cctctgccag	tcceggaggt	13440
gttgattaca	ttttgcatgg	cagtacagtc	accttcagc	atgggcaaaa	cttaagtttt	13500
ataaataatct	ccatcattga	tgacaatgaa	agtgaatttg	aggagcccat	tgaaattcta	13560
ctcactggag	ctactggagg	agcggctcct	gggcgccacc	tagtgagcag	aatacataa	13620
gctaagagtg	actctccctt	tggagttata	aggtttctca	atcaaagcaa	aatttctatt	13680
gctaatecca	attccacaat	gattttatca	ctgggtgctg	agcggactgg	aggactcttg	13740
ggagagattc	aggtgaactg	ggagacagta	ggaccaact	ctcaagaagc	cttactgcca	13800
cagaatagag	acattgcaga	cccagtgagc	gggttggtct	atcttgagga	aggagaagga	13860
ggagtigagaa	ccataattct	gacaatctat	cctcatgaag	aaatigaagt	tgaagagaca	13920
ttcattaita	aacttcatct	tgtagaaagga	gaagctaaat	tagactccag	agctaaagat	13980
gttacattaa	ccatacaaga	gtttgggtgac	ccaaatggag	ttgttcagtt	tgctcctgaa	14040
actttgtcta	agaagactta	ttcagagcct	ctggctctgg	aagggccctt	gctcattacc	14100
ttctttgtca	gaagagtcaa	gggcaccttt	ggagagattta	tggtttactg	ggaattaaagt	14160
agttagtttg	acattactga	agactttctt	tccaccagtg	gatttttcac	cattgctgat	14220
ggagagagtg	aagctagctt	tgatgttcat	ttgctaccag	atgaggtacc	tgagatagag	14280
gaagattatg	tgatccagct	tgtttcigta	gaggaggagg	ccgaactgga	tcgggagaag	14340
agtatcacat	ggttctctgt	ttagtcaaat	gatgaccac	atggagtatt	tgccttgat	14400
tcggatcgcc	agtcaatact	tattgggcag	aaccttatta	gatccatcca	aattaacata	14460
acccggcttg	ctggaacatt	tggagatgtg	gctgttgggc	ttcgaataatc	atcggaatcat	14520
aaagaacagc	cgattgttac	cgaaaatgca	gagaggcagc	tgggtgtcaa	agatgggtgcc	14580
acataataaag	tggacgtggt	gccaataaag	aatcaggctt	tcctatcact	gggctctaata	14640

ttacatttgc aactgggtgac tgtgatgctt gtcgggtggac gtttctatgg aatgccaaca 14700
 attcttcagg aagcaaaatc tgcgtgctct ccagtcctctg agaaagctgc caattctcag 14760
 gtcggatttg aatccactgc ttttcaactc atgaacatca ctgctggcac aagccacgtt 14820
 atgatttcta ggagaggcac atatggagct ctctcggttg cctgggaccac tggatatgct 14880
 cctgggttag aaattcctga attcattgtt gttggcaaca tgaccccaac actgggggagc 14940
 ctttcatttt cccacggtga acaaaggaaa ggagttttcc tgtggacgtt tcctagccct 15000
 ggttggccag aggcccttgt tcttcaccta tcaggagtgc agagcagtgc tcctggcgga 15060
 gctcaactcc gatcaggttt catgtgtgct gaaattgaac caatgggcgt ctccaattt 15120
 tccactagct caagaaatat catagtgtca gaagatacac agatgatcag attacatgta 15180
 caaagactat ttgggttcca cagcgatctt attaaagttt cttatcagac cactgcagga 15240
 agcgccaagc cactggaaga tttttagcct gttcagaatg gggaactgtt ttttcaaaaa 15300
 ttccaaactg aggttgattt tgaataaacc attattaatg atcagctttc tgagatagaa 15360
 gaattttttt acattaacct tacttcaglia gaaattaggg gattacaaaa gtttgatgtt 15420
 aattggagcc cagccctgaa tctagatttc agtgttgcag tgattacaat attggataat 15480
 gatgacctgg caggaatgga tatttccttc cccgagacaa ctgtggctgt agcagttgac 15540
 acaactctca ttccgtttaga aactgaatcc accacatacc tcagcacaag caagacgact 15600
 accattctgc agccaacca cgtgggtgcc attgttactg aggcaactgg tgtatctgcc 15660
 atccctgaga aacttgtcac ccttcattggc acacctgctg tgtctgaaaa gcctgatgtg 15720
 gccactgtaa ctgccaatgt ttccattcat ggaacattca gccttgggcc atccattgtt 15780
 tatattgaag aggagatgaa gaatggcaca ttcaacactg cagaagtctt tatccgaaga 15840
 actgggtgggt ttactggcaa tgtcagcata acagttaaaa ctttcgggtga aagatgtgct 15900
 cagatggaac caaatgcatt gccctttcgt ggtaictatg ggatttccaa cctaacaatgg 15960
 gcagltgaag aagaagactt tgaagaacaa acicttacc ttatatctt agatggagaa 16020
 agagaacgta aagtaicagt tcaaattttg gatgatgatg agcctgaggg gcaggaattc 16080
 ttctacgtgt ttctacaaaa ccccaaggg ggagcacaga ttgtggaggg gaaggatgat 16140
 actggatttg cagcttttgc catggttatt attacagggg gtgaccttca caatggcatc 16200
 ataggattca gtgaggagtc ccagagtgga ctagaactca gggaaggagc tgttatgaga 16260
 agattgcacc ttattgtcac aagacagcca aacagggcct ttgaagaigt caaggctttt 16320
 tggcgagtca cacttaacaa aacagtcgtc gtgctccaga aggatgggggt aaacctgatg 16380
 gaggaacttc agtctgtgtc agggaccaca acctgtacaa tgggtcaaac aaaatgcttt 16440
 atcagcattg aactcaaacc agaaaaggta ccacaggttg aagtgtattt ttttgtggaa 16500
 ctatatgaag ctactgctgg agcagcaata aacaacagt ccagattcgc acagattaaa 16560
 atcttagaaa gtgatgaatc tcaaagcctt gtgtattttt ctgtgggttc tcggctggca 16620
 gtggctcaca agaaggccac tttaatcagt ctgcaggttg ccagagattc tgggacagga 16680
 ctaatgatgt ctgttaactt tagtaccag gagttgagga gtgtgaaac aattggctgt 16740
 accatcatai ciccagctat ttctggaaaag gattttgtga taactgaagg cacattggtc 16800
 ttigaacctg gccagagaag cactgtattg gatgtcatcc taacgccaga gacaggatct 16860

9/271

ttaaattcat ttcctaaacg ctccagatt gtcccttttg acccaaaagg tggigccaga 16920
 attgataaag tgtaatgggac tgccaacatc actcttgctc cagatgcaga ttgcgaggcc 16980
 atttgggggc ttgcagatca gctacatcag cctgtgaatg atgatatctt caacagagtg 17040
 ctccatacca tcagcatgaa agtggccaca gaaaacacag atgaacaact cagtgccatg 17100
 atgcatctaa tagaaaagat aactactgaa ggaaaaattc aagctttcag tgttgccagc 17160
 cgaactcttt tctatgagat tctttgttct ctatttaacc caaagcgcaa ggacactagg 17220
 ggattcagtc actttgciga agtgactgag aattttgcct ttctcttgct gactaatgtt 17280
 acttgcggct ctccgttgta aaaaagcaaa accatccttg atagtgtccc atatttgtca 17340
 atattggctc ttacatggta tccctagcaa atcaatggac acaagtittg aggaaaggaa 17400
 ggagattaca ttgaattcc agagaggcta ctggatgtcc aggatgcaga aataatggct 17460
 gggaaaagta catgtaaatt agtccagttt acagagiata gcagccaaca gtggtttata 17520
 agtggaaaca atcttctac cctaaaaaat aaggatattt ctltgagtgt gaaaggctag 17580
 agttcacaac tcttgactaa tgacaatgag gtctcttaca ggatttatgc tgcctagcct 17640
 agaattattc ctacagacatc tctgtgtctc ctttggaaatc aggctgctgc aagctgggtg 17700
 tctgacagtc agttttgcaa agtgattgag gaaactgcag actatgtgga atgtgccgt 17760
 tcacacatgt ctgtgtatgc tgcctatgtc cggactgaca actgtcttc atacaatgaa 17820
 gcccttctca ctctggatt tatatgtatc tcaggctctt gcttggctgt tctttcccat 17880
 atcttctgtg ccaggiactc catgtttgca gctaaacttc tgactcacat gatggcagcc 17940
 agcttaggta caagattcti gttcttggcg tctgcatacg caagtcacca actcgtctgag 18000
 gagagctgtt cagctatggc tgcgttcaca cattacctgt atctttgcca gtttagctgg 18060
 atgctattc agtctgtgaa ttcttggta gtcgtggta tgaatgatga gcacacagag 18120
 aggcgatatc tgcgtttttt cctcttgagt tggggactac cagcttttgi ggtgattctc 18180
 ctcatagtta ttttgaaagg aatctatcat cagagcatgt cacagatcta tggactcatt 18240
 catggtgacc tgtgttttat tccaaacgtc tatgtgtctt tgttactgc agctcttgtt 18300
 cctttgacgt gcctcgttgt ggtgttctgt gtgttcatcc atgcctacca ggtgaagcca 18360
 cagtggaaag catatgatga tgccttcaga ggaaggacaa atgctgcaga aattccactg 18420
 attttatatc tctttgtctt gatttccgtg acatggcttt ggggaggact acacatggcc 18480
 tacagacact tctggatgtt ggttctcttt gtcattttca acagtctgca gggactttat 18540
 gttttcatgg ttattttcat ttacacaaac caaatgtgtt gccctatgaa ggccagttag 18600
 actgtggaaa tgaatgggca tccgtggacc agcacagcct ttttcacgcc cgggagtggg 18660
 atgcctcctg ctggaggggg aalcagcaag tccaccacaga atctcatcgg tgctatggag 18720
 gaggtgccac ctgactggga gagagcatcc ttccaacagg gcagtcaggc cagccctgat 18780
 ttaaagccaa gtccacaaaa tggagccacg tccccgtcct ctggaggata tggccagggg 18840
 tcactgatag ccgatgagga gtcccaggag ttgatgatt taatatttgc attaaaaact 18900
 ggtgctgggc tcagtgtcag tgataatgaa tctggtcaag gcagccagga ggggggcacc 18960
 ttgactgact cccagatcgt ggagctcagg aggatacca tcgccgacac tcacctgtag 19020
 cacctcacta accatctgac tgagcacact ttcatatttg tatcagcttt tgtgctaaaa 19080

10/271

ctctctaagt acatccacct gtgtaatagg aacctgtgaa ttgtactgga tgattaatac 19140
 aaacgtgatt gttgtatttg gagtataaat tactgattgt atgtgacctg aaaattcact 19200
 gctataagaa aggtggagtc agtttgtatc agttaatagg atgttcatat tccaaggata 19260
 ttagttgttt ttttaatcat cctatatggc taacattgtt taatgaaagt aataatcaat 19320
 aaagcaatag aatctaaaaa a 19341

<210> 2

<211> 1952

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 2

cttccgcgga agggaagagt cccgcagtcg gaggcggccg gctgggcgtg cgctcgctcc 60
 ccgaagccgg ggctgggccc gagccgggag agggctggga gctgggcccg gtccggggac 120
 agcgggcgag gggcagctgc cggagccggg cagccaggcc gctcagggca ggggacagct 180
 ggcgccgggt ctgcggcttc cggggcccag atgtgaggcg gcggcgcccc cggcccgaga 240
 gcgcacgatg ggggccccgc tcgccgtagc gctgggcgcc ctccactacc tggcactttt 300
 cctgcaactc ggcggcgcca cgcggcccgc cggccacgcg ccctgggaca accacgtctc 360
 cggccacgcc ctgttcacag agacacccca tgacatgaca gcacggacgg gcgaggacgt 420
 ggagatggcc tgctccttcc gcggcagcgg ctccccctcc tactcgctgg agatccagtg 480
 gtggtaigia cggagccacc gggactggac cgacaagcag gcgtgggcct cgaaccagct 540
 aaaagcatct cagcaggaag acgcagggaa ggaggcaacc aaaataagtg tggtaaggt 600
 ggigggcagc aacatctccc acaagctgcg cctgtcccgg gtgaagccca cggacgaagg 660
 cacctacgag tgcgcgtca tcgacttcag cgacggcaag gcccggcacc acaaggtcaa 720
 ggcttacctg cgggtgcagc caggggagaa ctccgtcttg catctgcccg aagccccctc 780
 cgccgcgccc gccccgccc cccccaagcc aggcaaggag ctgaggaagc gctcggtgga 840
 ccaggaggcc tgcagcctct agactgatgc ccttgcccc gcccattccg ccccacgtg 900
 tacagagtgc atgaggagcc gccggaccac cggggaccga ctgcctgcgt ccagccgcgc 960
 cccatccccg aggccgcctg tggccaccat gtcggccctc ttccaccac ccttgcctca 1020
 gcatgtaagc cccaccacc cctgcccctt cagacccctg cggtagacct gctcggagaa 1080
 ggtagccctg ggcaccaagg ggccaaccgc cctgaacact ggggcaggga ccatgctggg 1140
 gcccggggcc acccccttcc tgcaccagc ttctgtggag tccagtgttt tgctttgctt 1200
 gcttgtcccc catcctgtcc tgagccgggg cccccagcc tcgcctccct cctcctacca 1260
 tccctcactt ggacctgggg gtgtggacag tgaccctcc ctgaatatgg acttgaatct 1320
 tctagcaga actagggcct ctcccctgtt gaagaccag ggaaccagc agggcccttc 1380
 tggggcagtg gctctgcagg gtcactcatg gaggcctagg ggaacagcga gatgccccac 1440
 cacttccctg cgagtccttc ctgttcagct ccctgtgcga ccctccaggg atgcagggga 1500
 tccaggattc tctgccctgt cacacggcga gtcagaagg aggggccttt cctcggacc 1560
 catggcccca ggcagagttt tgcaccagca ggacccttt gagggccttc aaggctctcc 1620

11/271

caggagtccc cctctgccgg ccccccaatg ccccagctcc ctcttgggtc ctgtgccaaag 1680
 tccgccccag ggccctggggc tgttgggagc caagggcccc ctggtactca gttccctcac 1740
 gattcccgat cacgggcaca cctgccccct gggtatttgi aaatatttct attggaccca 1800
 attctcctcg gaattggctg gcacctctgg ttgccacagc tcagtgaiga cgtgggggag 1860
 gtgggagagg ccgagggctt tgcctagggg tgggttggcc tgtatacatg atccagctctg 1920
 tgactaccag ccaacctgaa taaagcggtt tt 1952

<210> 3

<211> 932

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 3

gggcgtgaga aaggcgacgg cggcggcgcg gaggagggtt atctatacat ttaaaaacca 60
 gccgcctgcg ccgcgcctgc ggagacctgg gagagtcgg ccgcacgcgc gggacacgag 120
 cgtcccacgc tccctggcgc gtacggcctg ccaccactag gcctcctatc cccgggcctc 180
 agacgacctt ggacgcgtgc cctggggagt tgcctggcgg cgccgigcca gaagccccct 240
 tggggcgcca cagttttccc cgtcgccctc ggctcctctg cctgcacctt cctgcggcgc 300
 gccgggacct ggagcgggcg ggtggatgca ggcgcgatgg acggcggcac acigcccagg 360
 tccgcgcccc ctgcgcccc cgtccctgtc ggctgcgctg cccggcggag acccgcgctc 420
 ccggaactgt tgcgctgcag ccggcggcgg cgaccggcca ccgcagagac cggaggcggc 480
 gcagcggccg tagcgcggcg caatgagcgc gagcgcaacc gcgtgaagct ggtgaacttg 540
 ggcttccagg cgtcgcggca gcacgtgccg cacggcggcg ccagcaagaa gctgagcaag 600
 gtggagacgc tgcgctcagc cgtggaglac atccgcgcgc tgcagcgctt gctggccgag 660
 cacgacccg tgcgcaacgc gctggcggga gggctgaggc cgcaggccgt gcggccgtct 720
 gcgccccgcg ggccgccagg gaccaccccg gtcgcccctt cgccctcccg cgcttcttcg 780
 tccccgggcc gcggggggcag ctgggagccc ggctccccgc gttccgccta ctgctggac 840
 gacagcggct gcgaaggcgc gctgagtcct gcggagcgcg agctactcga ctctccagc 900
 tgggttagggg gctactgagc gccctcgacc ta 932

<210> 4

<211> 459

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 4

ggagagacaa gggactccct atgttactcc tggactaaag caatcctccc acattggctt 60
 tccaaagtcg tgaggtcaca ggcacaagcc cctgcgcccc accacaagta ggtgttttaa 120
 accagtggtt ttttttaaca aggcacaaac attcgactta agggtagacag catagtactt 180
 taccaggaat aaagtatgt tttacacata tacacgtgga aaaaattaaa accctatgaa 240
 gtgggtattg tcttatatta agtaatgagg aaactgaggc ataaagtagc taaggatttt 300

12/271

gttcaaagag caagtgatgg cataatcaga acttgaaccc aggtctaccc agcatcagag 360
 cccatatccc taatccccac actggggctg caggaggaaa ttaatggaag gattcccaca 420
 aaacaagaca aatcttttac catataaata aattcacat 459

<210> 5

<211> 667

<212> DNA

<213> homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (435)..(435)

<223> n is a, g, c or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (652)..(652)

<223> n is a, g, c or t

<400> 5

tgcaccacg cgiccgtatt atccacttcc tctctctcta tctttagiat tttaaagtaa 60
 atcccagata gcatcacatc atttcacccc caccatagga tttcaaagat ctgttatatt 120
 tcaagattga gtaaaaagggc ttgaaatigg gttattgcaa tgaaactcta gaaaaagctt 180
 gagggttcac ccaggagtaa gctggacaaa aaagggggtt gaggggtgga cccatcttgc 240
 ctaaaaatct tgtctcatct tttctaaaaat tacatatgaa agaggaagat ttatgttact 300
 tttttatatg agagaatcgt cttttaatag aaaatttcta ttgctgcatc agaattatgg 360
 aggaacacaa aaaacatacc tcagtcctta gigigtctta aattaacaca tattcacit 420
 ttagtgggta aatgncatata ttcatittca gcacaacttc tcccciggta gaaactcaaa 480
 agaaatttct aatgattaaa ctagggaagi tgcactggaa ttggatggct tatcagagca 540
 accgcagttt tccaggaagg aaattccaat ggccaatgcg ttggaaaatt ccccttagca 600
 aataagggat taatttttaa aaaaggaagg ataaaggagg tctgggttct intggtttta 660
 aaaaaaa 667

<210> 6

<211> 418

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 6

ttttatagt ctgtatttgt attgggtgaa tatgtggaaa ttagggagtt ctatgctttt 60
 gatagagaca ggccaattta ctgtctcatc ctggaatgca ggtttcttga cattcctttt 120
 cactgttgaa tctatttctt gagccattac agccactgaa ccaaaatcgg gcacaagagt 180
 tgacctgttt gtcataatac catcgaacca cataattcacc acagtittca ggcttcaagg 240

13/271

cttccaaaca tctaggatcc tctgccccat ccacaggggt gctgagcagt ggcttggggg 300
 tgggtggtggc ctcagatgag gtagtggcag gcacatcatc agcccacgtt ggctctggag 360
 ccttatcatc ttcattctgg tctctgggtga cactcaatga ctcagaaatt tctttttg 418

<210> 7

<211> 1665

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 7

caacgacggc agccccgccg gctactacct gaaggagtc aggggcagcc ggccgtggct 60
 cctcttccctg gaaggcggct ggtactgctt caaccgcgag aactgcgact ccagatacga 120
 caccatgcgg cgctcatga gctcccggga ctggccgcgc actcgcacag gcacagggat 180
 cctgtccca cagccggagg agaaccctta ctgggtggaac gcaaacaatgg tcttcatccc 240
 ctactgctcc agtgaigtit ggagcggggc ttcattcaag tctgagaaga acgagtacgc 300
 cticatgggc gccctcatca tccaggaggt ggctcgggag ctctctggca gagggtgag 360
 cggggccaag gtgctgctgc tggccgggag cagcgcgggg ggcaccgggg tgctcctgaa 420
 tgtggaccgt gtggctgagc agctggagaa gctgggctac ccagccatcc aggtgcgagg 480
 cciggctgac tccggctggt tccctggacaa caagcagtat cgccacacag actgcgtcga 540
 cacgatcacg tgcgcgccc cggaggccat ccgccgtggc atcagggtact ggaacgggggt 600
 ggtcccggag cgctgccgac gccagtcca ggagggcgag gagtggaaact gcttcttttg 660
 ctacaaggtc taccgaccc tgcgtgccc tgtgttcgtg gtgcagtggc tgtttgacga 720
 ggcacagctg acggtggaca acgtgcacct gacggggcag ccggtgcagg agggcctgcg 780
 gctgtacatc cagaacctcg gccgcgagct gcgccacaca ctcaaggacg tgccggccag 840
 ctittgcccc gccctgctct cccatgagat catcatccgg agccactgga cggatgtcca 900
 ggtgaagggg acgtcgctgc cccgagcact gcactgctgg gacaggagcc tccatgacag 960
 ccacaaggcc agcaagacc cctcaagggt ctgccccgtc cacttgggtg acagctgccc 1020
 ctggccccac tgcaacccct catgccccac cgtccgagac cagtccacgg ggcaagagat 1080
 gaacgtggcc cagtctctca tgcacatggg ctctgacatg cagacggtgg ccagccgca 1140
 gggactggag cccagtgagc tgctggggat gctgagcaac ggaagctagg cagactgtct 1200
 ggaggaggag ccggcactga ggggcccaga caccgctgc cccagtcca cctaccccc 1260
 caccagcagg ccttcccgct tcttcgggac agggccccag ccgtcccccc tgtctgggtc 1320
 tgcccactgc cctctgccc cggctttccc tgccccctc ccacagccca gccagagaca 1380
 aggacctgc tgtcatcccc atctgtggcc tgggggtcct tcttgacaac gagggggtag 1440
 ccagaagaga agcactggat tcttcagtc accagctcag acagcaccca ccggccccac 1500
 ccatcaagcc cttttatatt attttataaa gtgacttttt tattacttta attttttaaa 1560
 aaaaggaaaa taagaatata tgatgaatga tattgttttg taacttttta aaaatgattt 1620
 taaagagaca aaaaagaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1665

<210> 8

<211> 3561

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 8

atggcattag	tgctgtcgga	atcctgataa	aacatcacia	acttctgttc	gttgggtatta	60
gggacagtat	agagttagtg	cttgaagaac	tgcccttggt	taccaatctc	tctctccaca	120
acttccaatc	atctctaggg	aacctagcag	aaacacttcc	acagagcaaa	agttataata	180
cagaaagtga	tgaaggagg	acgcaggctc	tcaatgacgc	caggtaattcc	cgggacccgc	240
ccaccgtggg	cgttttccac	ctacaggcag	gcgtctccgg	gggcggggct	tgctcagggt	300
taacgtcact	actgagcgcc	gggcgcgttc	cgctggcggc	ggattcgaac	gttcggactg	360
aggtttttct	gcctgaagaa	gcgtcatacg	gaccggattg	ttttcgctgg	cccagtgicc	420
ccggagcttg	tgtgcgatac	agagagcacc	tcggaagctg	aggcagctgg	tacttgacag	480
agaggatggc	gctgtcgacc	atagtctccc	agaggaagca	gataaagcgg	aaggctcccc	540
gtggctttct	aaagcgagtc	ttcaagcgaa	agaagcctca	acttcgtctg	gagaaaagtg	600
gtgacttatt	gggccatctg	aactgtttac	tgtttggtca	tcgattagca	gaagagtcca	660
ggacaaacgc	ttgtgcgagt	aaatgtagag	tcattaacaa	ggagcatgta	ctggccgcag	720
caaaggatc	tgaaaactga	agagtggaga	atatgttcag	cagggaacaa	gaggattctt	780
ttagaaataa	gaggtagaag	gtcacctcaa	ataccacaaa	atgaatggga	agatgaacac	840
taigcaagta	ctcattaaaa	acatcccaaa	atgctggagg	aaatgccgtg	gaattaagga	900
atgactcttt	tggtgtagaa	aatttttatt	tcagagtata	gacactgctt	gtgctgggtc	960
tcttaatttt	actggatatt	ataattttct	tggactgtta	gattttctca	gtgcaacatt	1020
tctgagagca	aatatgttct	gttcaattaa	atactttcta	aagctagata	aatgccttcc	1080
agtaagcaca	ttaacattca	atatgtttata	ttttaccaga	ggtaaaacat	ttatatctta	1140
aaacattata	ttctaaaatt	ttttacccca	gggaaaataa	aatgccaaaa	atcicaacta	1200
ccacacatag	ctttgttaata	agatcaatgg	gcaaatggaa	tcagcttcag	tttgcactaa	1260
tcctacatat	atgtatttaag	gatatgtgta	atgaactttg	gccataataa	attataacta	1320
atttatttca	tcagttcact	actatatttc	tttcttgitt	gcctctcttc	ttgtcgtctc	1380
ttcatatttg	gtagaatata	ttttattgaa	tacttagttt	cagattacct	gagcttcaga	1440
ttacatggaa	ttttggactg	tigaatactt	ttgatttgtt	agttgatata	actaagcaat	1500
tttttttttg	gggtgcatac	ttagaacgta	atttctggat	cttttgatag	gcataatgtt	1560
ttagtttgtt	ttctgcttct	ataacataat	actgtagact	gggtaatgta	taaagaaaag	1620
agatttatit	ccctcagagt	tctggagatt	gtccaagatc	aaggggctgc	atctggtgaa	1680
atccttcttg	ctgtgtccta	tatgggtggaa	agcatcacat	ggcaaggaag	catgcttgtg	1740
acagagagaa	tgagagctga	acttcatctt	tttatcagca	accccttcca	gcaataatta	1800
acccaatccc	acaataatgg	ccttaatgta	ttcatgtggg	cagagtcctt	ataactcagt	1860
cacctcttga	aggtccctact	cttaatgctg	tcgcagtagc	aattacattt	caacatgagt	1920
tttgggaaggg	atatittaaac	catagcatac	atgtttgcta	taaaaacgcc	agtttttccaa	1980

gigaatgtac ccattttaaa caccaccag aatcatttgt gagatcta at tgttcattca 2040
 atcttactat acttggiatg gtcaatttati ttaatttttag caccataatg aatatgtagt 2100
 gatattaaat ttggtattac ttigcattaa tgactaaaaa ttagataaca aatgatattg 2160
 aacitatttc cacatgccta tigtatcttt ggatataatta ctttgtgaag ttcccttttg 2220
 aagccctttg cccatttttc ttigtgttgt atttattttc catactcatc aaaaacatcc 2280
 caaaatgcta gaggaatgc tctagaattc aggaataact tcttttgttg tagagaattt 2340
 ttatttcaga gtatagacac tgtttgtgct gggtttccta attttactgg atatcatcat 2400
 ttctttgggc tgtttgatca agtttgattt tcccagtgca acatctctga gagtaaatat 2460
 gatctgcta ataaaaatg ttctaaagcc agataagtc tttccagcaa gtacaatttt 2520
 cctccagca agtataatac ctggtttata agcattacat atattaatat tattattttg 2580
 tcagatagat ataataaaag tttaataatt caatctttta tggtaagtc tatttatata 2640
 ctgtttaaga aagaggcacc catcatgaca ataatgtct atattttcct atgaaagct 2700
 tgttttata ttacattta ggttttgatg gtccctaaat ataagatttt tatacatgat 2760
 attatgtatg gatttaggtt aattttattt tatatggata gccaaactaac ccagaaccac 2820
 ttatcaaaaa gacatccctt atacattgaa ttgcaatagt gtittatcaa aaccagctaa 2880
 gtattttga gtgagtgat ttctgaactc tctaatttgt ttcatttgtt taccttttgt 2940
 tgtattattt cctcaccatc ttaattattt ttagccctat aaaagctttg atatttggt 3000
 gtataagttt tctgttttag ttttcttct gtaatatatt ctgactata taaagtcctt 3060
 gcatttctat gtacatttta gaataaaact gtcaatttg acaaaaataac aggctgggat 3120
 ttggatagag attatgttga ttigagggag attggcattt tatcaatatt gtgtctttca 3180
 gtcaatatat agagtatac tatttagtta ttigtatatt aatttttct accaatgttt 3240
 tatggctctt aaggaaaaag ccttgcaatg ttctatata tigtatccta ggtagtggac 3300
 ccttttagat gtattataa atgattttgc ttttaatta aatttcattt ttcagttatt 3360
 tctagtataa agaaatggag gtgactgatt attggaaaca ttattttgta aattttccta 3420
 ttttaattt tttttagat tctgttaaat tttctgcaga aaatttata tttttctgg 3480
 ctttatgaa ctgcttgaa actccagtga aatgttgaat aaaagtgtg ataattgata 3540
 ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 3561

<210> 9

<211> 2628

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 9

ggcacgagga ctagaaggaa gaagtatgga gttaaagact gcagcgtgaa ctgaggagtc 60
 ccggacaggc cgcttgctgc agaggatcca gtccagatcc caggagagcc cctctgcccc 120
 ttcggaccct gtctcccatc tacaaaacgt gaagattggc ccagttggcg tgtctctaca 180
 aaaaggtgca tataccactg ccccgctgca ggctgatctg agaaagcctc tggcccaggg 240
 cagataccgc catggccttc ctgatgcacc tgctggtctg cgtcttcgga atgggctcct 300

gggtgacat caatgggctc tgggtagagc tggccctgct ggtagatggag ctgcccagg	360
gctggtacct gccctctac ctacaggctg tcatccagct ggccaacatc gggccctcc	420
tggtcacct gctccatcac ttcgggcca gctgcccttc cgaagtggcc atcatctica	480
ccctgctggg cgtgggaacc gtcacctgca tcatctttgc ctctctctgg aatatgacct	540
cctgggtgct ggacggccac cacagcatcg ctctcttggc cctcaccttc ttcctggccc	600
tggtagactg cactcttica gtgaccttc tggcgttcat gagccggctg cccacctact	660
acctcaccac ctctcttgig ggtgaaggac tcagcggcct ctgcccggc ctggtagctc	720
tggccaggg ctccggctc actacctcg tcaatgtcac tgagatatca gacagcgtac	780
caagccctgt acccagagg gagactgaca tcgcacaggg agtcccca gctttggtgt	840
ccgcccctcc cggaatggaa gcaccttgt cccacctgga gagccgctac ctcccgccc	900
actctcacc cctggtcttc ttcctctcc tatccatcat gatggcctgc tgcctctgg	960
cgttctttgt cctccagct caaccagggt gctgggaggc ttcctggaa gacctctca	1020
atgaccaggt cacctccac tccatccggc tgcgggaaga gaatgacttg gggcctgcag	1080
gcatggtgga cagcagccag ggccaggggt atctagaggaa gaaagcagcc cctgctgcc	1140
cggcgcacct ggctctgct tatacctgg tggcctctgt caacgcgtc accaacggca	1200
tgtgcccctc tgtgcagacc tctcctgcc tgtctatgg gccagtggc taccacctgg	1260
ctgccacct cagcatigig gccaacctc ttgctctgtt ggtctccatg ttcctgccta	1320
acaggctctt gctgttctg ggggtctct cctgtcttg gacctcttt gggggctaca	1380
acatggccat ggaggatg agccctgcc cctcttgca gggccactgg ggtggggaag	1440
tctcatgtt ggccctctg gtgctttca gcgctgcc cagctacgtc aaggtagtc	1500
tgggcgtgtt cctgcgcgac ctacccgca gcgcccctt tgggtgcggg gcggcggctc	1560
agctgggctc gctgctcgga gcgctgctc tgttccctt ggtcaacgtg ctgcggtct	1620
tctgctccgc ggactctgc aatctgact gtccagccta ggcaggccgc cgacccgcc	1680
cccatcgctc acggacggaa ctggggtcca gagaggccag gtcacagagc aaggggcagg	1740
aacagagaga cagagctga gtaattgaat catgaacgca agtgccact ggggactgtg	1800
gggaagatgg cacttgaaa tgcaaggctc ggctctatcc ccaactctgt gtcacactac	1860
ctgtgacgac cagctcagat ctctttgct ttgactctca agagaggact gatttgcagc	1920
atctagctgg aggcaggccc aagggtgta gaagggaac agctgggaca gccggctgtc	1980
cttcaggct gtgtgacctt gggaaagtca ttggtctct ctgtgctgt tcttcatgc	2040
atgcagtggg gattccagta agtaccact acctcacagg catggcacgg aggcaaaagg	2100
aaaaagcagc ccgcatcaag caagccctcc tgggccacct gctgactga cagtccatcg	2160
tagtaacaag agtggcagtc tgcacaacct agaagtggc agaagggttg agacacgcc	2220
ctgcccctc tctttggcc ctacgtctca cagaggggt tctacaagac aagcagataa	2280
cgatagaatc ttgggcatct tggctttcgg attctcagt tggagggacg tagtacccca	2340
cacacccctt cctgtcatcc ttcctggccc ataaagcca ctagtggag agtaagtacc	2400
ctcttggaag caggagaga tgatttgctg gtggggctgg ggaaggcca tccctgagcc	2460
tctgaaagt aactccccga ccaggttggg gaccagacat gcagagcccc tggaagtatt	2520

17/271

ctctcaaatg gaggcaacag aggtgattgt tattttgttt tagtttctgt ttttcatttt 2580
 tttaaataaa ggcaattccct gcttttaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2628

<210> 10

<211> 570

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 10

cgtacataca tagtctgatg acagttagtg ggctgatttg aattatttct gtcttcatta 60
 ccctttctgc tgcggttgat tctgggtgtaa tggggatata atcagaccaa gtcaggcttt 120
 tgccccacc caagaatgag aggaagtitt gttatgatgt ttctagctgt cgttcaccc 180
 tccctgagac aatgaacaag tggaacacct ttaccaglia ttgcagtca ccttttagta 240
 agtttgatga tctgttgaag tacttaatggg ctgcacacac ticaaccttg gcagataata 300
 tcaaaagttt tgaagacaga tatgattatt attctaaagc agaagcgcat ttgagagaa 360
 gttaggtact ggctgtggat catttagctg cagtcctctt tcttacaacc ttgattagat 420
 catataagtt ccagaagggc atgccaccac gaattcttct taatactgat gtagcccttt 480
 tcatcagtga ctttactgct tticagaatg tagtcctggg tcttctaaat atgcttgaca 540
 atgtggataa atctataggt tatctttgta 570

<210> 11

<211> 1704

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 11

gcctcaacct gacactcagc agcaagttag gcctatctac aaatctcctg cctctgtgcc 60
 ggcgagttca gaggaggaga tattcctaatt tagggggcac ttccaagggg cggagctcc 120
 gggcgagtg gccgtggagg ggcgcaaggc agacggctc cagccacgat acctgggcca 180
 atcccagcct gtcacgcat gcctagtgag ctgaacaagc tgcgtaacct tctgtgtcct 240
 cagtttcccc acgtgtataa tggaaatgat tacaataaac aggaccttt ttgaggagt 300
 ccatgaggac tgcagacgc caaggcgccc cgagaggcac ttcgcttcca tgccgaggcc 360
 aaggcgccac aggtgcgtct ggacacgcgt ggctgcatcg cgcacaggcg caccacgtc 420
 cagcagggca tctgtttcag ccagcggccg gtcgcttg ggcagcgtgt ggcgttcga 480
 gtgtgtcggg aggagagcgg ctgggtcggc ggcttcgcg tgggtttcac gcgctggac 540
 cccgcgtgcg tctccgtgcc cagcctgccg ccttctctgt gcccgcacct ggaggagcag 600
 agcccagcgt gggcgggcgt gctgcctgag ggctgcgcgc tcttgggga cttgttccgc 660
 ttctgggttg accgcccgcg ctgcctcttc gccaaagttc acgccggctg ccggctcctg 720
 ctgcgtgagg gcgtgcccgt cggcgccccg ctctggggcg tgatggacgt gtatgggacc 780
 actaaggcca tgcagctgct ggatcccaca gccagccggc tcccaacacc catgccatgg 840
 gacctcagca acaaggctgt gcctgagccc aaagccacac caggagagga gtgtgccatc 900

```

tgcttctatc acgctgccaa caccgcctt gtgccctgcg gccacacata cttctgcaga 960
tactgtgcct ggcggtctt cagcgatacg gccagtgcc ctgtgtgccg ctggcagata 1020
gaggcggtag cccctgcgca gggccctcct gctctgaggg ttgaggaagg ctcatgaaag 1080
gaggcttccc agtatgagtg gcagcccggg cctagatctg agtctggccc ctgcagagag 1140
gaaggaggcg cagccctacc ttctttcttg ggaagagtc gaaaggctga ttagcaagag 1200
gtgcggcaga gagaggaagg cagggaggtg ctgtctgtg cctccacctg tcccccaaca 1260
ggatagcaag gaaaaacccc tctttctgtc catgccagaa ctatccttct gatgggggtc 1320
tttgtttaga gatgggggtg cccaatcccc aatcagtttt acatctgagg gagttcaggt 1380
atctgttgtg actggtgaag cctgtacct cctgggtatt gaagaacctg gactigaagc 1440
aggaggtatc tgcaaggaat gtataaagtt ccacatggaa gctgggttgc ctcccacaag 1500
tccccagtag agtggatctg tagttacccg ccttgccctc ctitcagggt ggtcatgagg 1560
tcccagagag accatgcac tgaagatgat taaaacatg aaagtgtatt gttgtcactg 1620
tggtaatctt ctggccagtt tctgagatat caaaataaag ttgtgtttc ctgaaaaaaa 1680
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1704

```

<210> 12

<211> 1329

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 12

```

gggagctaca atgtttgtc attattcact ctgatgtgaa aaaggcagtg aatttaatag 60
aaaaataactt cgtagagcaa aatctcaggt gtgtttttt agtgccgcag tcttggatga 120
tgggttccta gaagctctca acatctctt ttaattggag aaagtgttaa gccccaaagt 180
agctggagca gtacatctt aatttttgac aagaaaacag gaacttgatt actttgagtg 240
ctattcatta gtttctgctt tcattgagaa tgcaacaaaa gccaaactagg ctgctgctaa 300
ctccttgctg gacttcttct gccactgtca caggaactgt aatctcactg gacaattaac 360
tagggagtct ttcacttga gtgactgtg cacaatgat cttcaaagca ttttagccac 420
cagaggaatt ctcttgaaat acccaaaatc catcagtatc ttgaatcatg ctggattttg 480
aagaattctt aacaagccat gtaaaggggg ctctctggcc ttgaaatagt gatgtttttt 540
atacagaaag gagaatgcag aatggtcaga ctacatgca ctgttaaatt tgatttcaag 600
aaattacagg aaaactttcc aaagtccat ctacagaaa ttatttttac aaagaattcc 660
aagataagtt tagttttatg gaagactttt atgtggtttt tactcactct tcatctcaga 720
catcaacaga tgattacatc acttatttag ctagtaaat tattaatata aaaactcaga 780
gacattccaa tatccacatt gcttacacca ttaggcatag attcagtgic agctatgaca 840
attgaaaata agctgttttg tgattttaaag gtttaaattt ctctaacc aa actgcttgat 900
ccagatgcag gactgcaa atgttaattt gtcttggaag aacaatcaaa taagacttaa 960
gaggaaaagg aatggccaca atccacctga aattttttt taaaagtgt gcagcctact 1020
aatcagaat gaaaatagaa gtacaagatt ataaacaaaa tgcaatcaaa cttttcttaa 1080

```

19/271

gcttacctaa agttatttca tctgaaaatt tcaagcaact ttgttcaaca ttaaattgac 1140
aatctaaact aacaagcttt ttgaatttat gcatggtagt aaacattctc tctattaact 1200
gtattaccta aggctaaacc taaaattttt aagcaaaaatt agaaaaatag tcttacttca 1260
tcaaaaaata agttttgta catttagtat ttcccaaga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320
aaaaaaaaa 1329

<210> 13

<211> 560

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 13

acaggtcttt ttatttaaca taaggccaaa gaagctatca ggcgttgctg aatactgtcc 60
actaactgta caaaatatig actgcatgcc tcgcaaacac caaaatatcc gctggaatgc 120
catagaaata aataacttct gctataaaca catgaaaaca tatcaaatg ttatctcttt 180
aaacatatig taaataaaaa aattaccagt acttctacac aataaatatt aagaaaccat 240
tgacatagtt gaaatgcact catataaatt aacaacttta attacattag ccaaacagac 300
attggttaaa gaactgcatg tagtatgcaa aacaaaacaa aacaaaacaa aaaacaaagt 360
aaaaaaccaa caaaatagaa acaaacacaa aaacaacatc aaccacagaa cataaaaagt 420
tttaaaataa aacaggtctc agattatctt ggctttcata attatatatt tcttttaaag 480
aaaaatatca acctattgtc aatgcactgt ttctcaaagc atttaaatag agggtaaaac 540
cctttggaaa ttaatacaga 560

<210> 14

<211> 1805

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 14

aaagccitgcg agcgccagcc gagatcgag cccaacccat ggccgggtct cctagccgcg 60
ccgcggggccc gcgactgcag ctccccctgc tgtgcctctt cctccagggc gccactgccg 120
tctcttttgc tgtctttgtc cgctacaacc acaaaaccga cgttgcctc tggcaccgga 180
gcaaccacag taacgcggac aatgaatttt actttcgcta cccaagcttc caggacgtgc 240
atgccatggt ctctgtgggc tttagcttcc tcatggctct cctgcagcgt tacggcttca 300
gcagcgtggg ctccaccttc ctctggccg ccttggccct gcagtggctc acactggctc 360
agggttttct ccactccttc cacgggtggc acatccatgt tggcgtggag agcatgatca 420
atgtgactt ttgtgcgggg gccgtgctca tctcttttgg tgccttctg ggcaagaccg 480
ggcctaccca gctgtgtctc atggccctgc tggagggtgt gctgtttggc atcaatgagt 540
ttgtgtcct tcatctcctg ggggtgagag atgccggagg ctccatgact atccacacct 600
ttggtgccia ctctgggctc gtcttttcgc gggttctgia caggccccag ctggagaaga 660
gcaagcaccg ccagggtctc gtctaccatt cagacctctt cgccatgatt gggaccatct 720

20/271

```

tcctgtggat ctcttggcct agcttcaatg ctgcactcac agcgctgggg gctgggcagc 780
atcggacggc cctcaacaca tactactccc tggctgccag cacccttggc acctttgcct 840
tgtcagccct tgtaggggaa gatgggaggc ttgacatggt ccacatccaa aatgcagcgc 900
tggctggagg ggttgtggtg gggacctcaa gtgaaatgat gctgacaccc ttitggggctc 960
tggcagctgg ctcttggctt gggactgtct ccacgctggg gtacaagttc ttcacgcccc 1020
tccttgaatc aaaattcaaa gtccaagaca catgtggagt ccacaacctc catgggaigc 1080
cgggggtcct gggggccctc ctgggggtcc ttgtggctgg acttgccacc catgaagctt 1140
acggagatgg cctggagagt gtgtttccac tcatagccga gggccagcgc agtgccacgt 1200
cacaggccat gcaccagctc ttccggctgt ttgtcacact gatgtttgcc tctgtgggcg 1260
ggggccttgg agggctcctg ctgaagctac cttttctgga cccccccca gactcccagc 1320
actacgagga ccaagtccac tggcagggtgc ctggcgagca tgaggataaa gccagagac 1380
ctctgagggt ggaggaggca gacactcagg cctaaccac tgccagcccc tgagaggaca 1440
cgctcctttt cgaagatgct gactggctgc tactaggaag ttctttttga gctcccattc 1500
ctccagctgc aagaaggag ccatgagcca gaaggaggcc cttttccaca ggcagcgtct 1560
ccacagggag aggggcaaca ggaggctggg aaatggtggg gagtggggcc gtaactgggt 1620
acaatagggg gaacctcacc agatgcccaa ccgactgcc ctaccagcct gcacatgggt 1680
agaagaggcc aaatigaggc acccaagtga tccactggcc ccacgtcaca cagttacagt 1740
gaagcccaag ccaggcctgg ttgagggtga taaacgccac tgtctctaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaa 1805

```

<210> 15

<211> 3401

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 15

```

atggcttcgt tccccgagac cgatttccag atctgcttgc tgtgcaagga gatgtgcggc 60
tcgccggcgc cgtctccctc caactcgtcc gcgtcgtcgt cctcctcgca gacgtccacg 120
tcgtcggggg gcggcggcgg gggccctggg gcggcggcgc gccgcctaca cgtcctgccc 180
tgcttgcacg ccttcgtccg cccctgcctc gaggcgcacc ggctgccggc ggcgggcggc 240
ggcgcgggcg gagagccgtc caagctgcgc tgccccgtgt gcgaccagaa agtagtgcta 300
gccgaggcgg cgggtatgga cgcgctgcct tcgtccgcct tcttgcttaa caacctgtc 360
gacgcggltg tggccactgc cgacgagccg ccgccccaga acgggcgcgc cggcgttccg 420
gcgggagcgg gcggccacag caaccaccgg caccacgtc accacgcga cccgcgcgcg 480
tccgctccg cgccgccact cccgcaggcg ccgcagccgc ccgcgccttc ccgtcggca 540
cccggcggcc ctgccgttc cccgtcggcg ctgtgtctc gccgtcctca cggctgcagc 600
tcgtgcgaig agggcaacgc agcttcttcg cgctgcctcg actgccagga gcacctgtgc 660
gacaactgcg tccgagcgca ccagcgcgtg cgctcacca aggaccacta catcgagcgc 720
ggccccggg gtccccgtgc cgcagcagcg gcgcagcagc tcgggctcgg gccgccctt 780

```

cccggccccg ccttctccat cctctcagtg ttccccgagc gcctcggctt ctgccagcac 840
 caccagcagc aggtgctgca cctgtactgt gacacttgct ctgtacccat ctgtcgtgag 900
 tgcacaatgg gccggcatgg gggccacagc ttcatctacc tccaggaggc actgcaggac 960
 tcacgggcac tcaccatcca gctgctggca gatgccagc agggacgaca ggcaatccag 1020
 ctgagcatcg agcaggccca gacggtggcg gaacaggtagc agatgaaggc gaaggtagtg 1080
 cagtcggagg tcaaagccgt gactgcgagg cataagaaag ccttggagga acgcgagtgt 1140
 gagctgctgt ggaaggtaga aaagatccgc caggtagaaag ccaagtcctt gtacctgcag 1200
 gtggagaagc tgcggcaaaa cctcaacaag cttagagagca ccatcagtagc cgtgcagcag 1260
 gtcctggagg agggtagagc gctagacatc ctactggccc gagaccggat gctggcccag 1320
 gtgcaggagc tgaagaccgt gcggagccctc ctgcagcccc aggaagacga ccgagtcag 1380
 ttacaccccc ccgatacaggc actgtacctt gccatcaagt cttttggctt tgttagcagc 1440
 ggggcctttg cccactcac caaggccaca ggcgatggcc tcaagcgtgc cctccagggt 1500
 aaggtagcct ccttcacagt cattgggtat gaccacgatg gtgagccccg cctctcagga 1560
 ggcgacctga tgtcggctgt ggtcctgggc cctgatggca acctgtttgg tgcagagggt 1620
 agtgatcagc agaatgggac atacgtggtg agttaccgac cccagctgga gggtagcac 1680
 ctggtatctg tgacactgtg caaccagcac attgagaaca gccctttcaa ggtggtggtc 1740
 aagtcaggcc gcagctacgt gggcattggg ctcccgggcc tgagcttcgg cagtgagggt 1800
 gacagcgatg gcaagctctg ccgcccttgg ggtgtgagtg tagacaagga gggctacatc 1860
 attgtcgccg accgcagcaa caaccgcac cagggtgtca agccctgcgg cgcttccac 1920
 cacaattcg gcaccttggg ctcccggcct gggcagttcg accgaccagc cggcgtggcc 1980
 tgtgacgct caccgaggat cgtgggtggc gacaaggaca atcatcgcat ccagatcttc 2040
 acgttcgagg gccagttctt cctcaagttt ggtgagaaaag gaaccaagaa tgggcagttc 2100
 aactacctt gggatgtggc ggtgaattct gagggcaaga tcttggcttc agacacgagg 2160
 aaccaccgga tccagctgtt tgggcctgat ggtgtcttcc taaacaagta tggcttcgag 2220
 ggggctctct ggaagcactt tgactcccca cggggtgtgg cttcaacca tgagggccac 2280
 ttggtggtca ctgacttcaa caaccaccgg ctccgtggtt ttaccccgat ctgccagtcg 2340
 gcacgcttct tgggctcgga gggcacaggc aatgggcagt tcttgcgccc acaaggggta 2400
 gctgtggacc aggaagggcg catcattgtg gcggattcca ggaaccatcg ggtacagatg 2460
 ttigaatcca accgcagctt cctgtgcaag ttgtgtgtc aaggcagcgg ctttgggcag 2520
 atggaccgcc cttccggcat cgcctaccc cccgacggaa tgatcgttgt ggtggacttt 2580
 ggcaacaatc gaatcctcgt cttctaattg catttcctag gtctctgtgt ttggggtgtg 2640
 tgtgcgtgtc tctctctctc tctctctctt tctctttctc tctctttttg aatttcaaag 2700
 aagaaacagt ctgaggaaa tttctttttt cttttttttt tttaaagaga acaagaaaag 2760
 tacaacattg ctttaagtcct acctatctt ttttttttta cagatgaatg tacttatctt 2820
 ttctgcaggg attgagcctg tgaagtata atttctatct acctcataaa tctttacatt 2880
 tccttctgca acaggccctc tccccctct cagtggagtt tgcatttccc tcttccctg 2940
 cgtggggcat gatatgcaca agcctggcat ctgtatggct gggagggcac tggatgtgtg 3000

22/271

tggtggggtg tattctgtag attgagccaa ggaaacacaa aaaaaaacta ctaagtaaaa 3060
aaacaaaaaa ctataaaaca tggaaaaaat aggatttgaa atgcataatt atagaatacc 3120
tgtgttcttg agaatactgt ttataatgggg tttagattat gtgtgttgtt tttgatcttt 3180
ttggaaaatc ttctcttttt aaatgctgca acagagaaat ttctctgttt ctctgtttat 3240
acctcttaat tgtattgtcc aaggcagaca tgatataagg aatatgcact accgtagtaa 3300
ctcccctggc cgcagaaacc aacttgcaag cctgtccggg gtggggtgct gactgccatt 3360
tgccactttt aaatgggcac tgccgtggta atgtgaatcc c 3401

<210> 16

<211> 474

<212> DNA

<213> homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> n is a, g, c or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> n is a, g, c or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> n is a, g, c or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (416)..(416)

<223> n is a, g, c or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (424)..(424)

<223> n is a, g, c or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (463)..(463)

<223> n is a, g, c or t

<220>

<221> misc_feature

<222> (474)..(474)

<223> n is a, g, c or t

<400> 16

```

nlnantttgt cagtgaaacc atgtgtaagt ttattagaaa gttggatttt ttaacgacga      60
aaagagaagg acccacacac cttaatittg tacctataag cttgcgttct gtctgcataa      120
catagattta gcccgatcct agccttctgc gtctaacact ttcctaacta ttcatittaa      180
gtctataagc atggggtataa tgattacctc gtgcctgggc cttgtgttgg gggctctgag      240
gaactctgca atctttttat ttcatitttt tgagacaggg atcttgctct gtcacacagg      300
gctgggagtg cagtgggtac catcacaggc tctactacagg cctcaacctc gtggggctca      360
attgatccct cccacctcag gcctcttcaa gtaggctgag gttacagggc acatgncacc      420
atgncggggg gtaatitttt gtaggttttt gtaggagaca ggnittcacc aagn          474

```

<210> 17

<211> 10434

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 17

```

atggcgaaacc ggcgagtggg gcgaggctgc tgggaagiga gcccgaccga gcggaggccg      60
cccgcgggggc tgcggggccc cgcggccgag gaggaggcgt ctccccgcc ggctctgtct      120
ctcagccact tctgcaggic tcttttcttt tgcctcgggg acgttctcct gggagcctca      180
cggacgctgt ctctggccct agacaaccct aacgaggagg tggcagaagt gaagatctcc      240
cacttcccg cgcgggacct gggcttcagt gtgtcgcagc gctgtttcgt gttgcagcct      300
aaagagaaaa ttgttatttc tgttaacttg acaccactca aagaaggccg agtaagagag      360
attatgacat ttcttgttaa tgaatgtctg aaacaccaag ctatatctat aggaaatgca      420
gaagagcaga aaaagaaaaa gaggagtctt tgggatacca ttaaaaagaa gaaaatttca      480
gcctctacaa gtacacaacag aagggtttca aatattcaga atgttaataa aacatttagt      540
gtttcccaa aagttgacag agttaggagc ccactacaag ctgttgaaaa ctgggctatg      600
aatgaaggcg gtccccaac agaaaacaat tctttaatac ttgaagaaaa taaaataccc      660
atatcaccta ttagccctgc ttccaatgaa tgccatgggt caacttgctt gccactctct      720
gtacgtcgat ctactaccta ctcatctctt catgcatcag aaaataggga actattaaat      780
gtacacagtg ccaacgtttc aaaagtttct tttaalgaga aagctgtaac tgaaacttcc      840
tttaattctg taaatgttaa tggccaaaga ggagagaata gttaaacttag tcttaccccc      900
aactgttctt caactttgaa cattacacaa agccaaatac attttctaag tccagattct      960
tttgtaaaa atagtcattg agctaataat gaactagaat tagtaacatg tctttcatca      1020
gatatgttta tgaaagataa ttacacagcct gtgcatttgg aatcaacaat tgcacatgaa      1080
attiatcaga aaattttaag tccagattct ttcataaaag ataattatgg actaaatcag      1140
gatciagaat cagagtcagt taatcctatt ttatccctta atcaattttt aaaagataac      1200
atggcataia tgtgtacatc tcagcaaaca igtaaagtac cattatcaaa tgaataattct      1260

```

caagtcaccac agtcicctga agattggaga aaaagtgaag tttcgccacg taticctgaa	1320
tgicaggggt caaaatctcc caaagctatt ttigaagaac tagtagaat gaagtcaaat	1380
tactacagtt ttataaaaca aaataatcct aaattttctg cagttcagga tatttctagt	1440
catagccaca ataaacaacc taagagacgt ccaatacttt ctgccactgt tactaaaagg	1500
aaggccacct gtaccagaga aaaccaaact gagattaata aacccaaaagc aaaaagatgt	1560
ctcaacagtg cagtggtgga acatgaaaaa gtaataaata atcaaaaagga aaaagaagat	1620
tttattcttt atcttccaat tatagatcca atattaagta aatctaagag ttataaaaac	1680
gaggtaacac cctcttcgac aacagcttca gtgtctcgga aaagaaagag cgatggaagc	1740
atggaagatg caaatgtgag agttgcaati acagaacata cagaagtgcg agaaatcaaa	1800
agaatccatt tttctccctc agagcctaaa acatcagctg ttaagaaaac aaaaaatgtg	1860
acaacaccca tctcaaaacg tattagcaac agagagaaat taaacctgaa gaagaaaact	1920
gatttataca tattcagaac tccaatttct aaaacaaaca aaaggacaaa acccattatc	1980
gctgtggcac agtccagttt gaccttcata aaaccattaa aaacagatat tcccagacac	2040
ccgatgccat ttgtctgcaa aaacatgttt tatgatgaac gctggaagga aaagcaggaa	2100
cagggttca ctiggtgggt aaattttata ttaacccttg atgacttcac tgtaaaaaca	2160
aatatittctg aagtaaatgc tgcctactct cttttgggaa tagagaatca acataaaaata	2220
agigticcia gagcacctac aaaagaggaa atgtctctca gagcttatac tgctcggigt	2280
aggttaaaca gactacgtcg tgcagcatgc cgtttgttta ctctgaaaa aatgggtaaa	2340
gctattaaaa agcttgaat tgaaattgaa gctaggcgggt taattgttcg aaaagataga	2400
cacctatgga aagatgtggg agaacgtcag aaagtcctga attggctgtt gtcctacaat	2460
ctttgtggc ttcgaaattg tctagagaca acttatggag aactcatac ttiggaagat	2520
aacagtgatg tcacaggggt ggctaigtgt attctgaat gcctactttg gaatcctgat	2580
atagcagctg agtatagaca cccactgtt cctcacctgt atagagatgg tcatgaagaa	2640
gctttgtcca agtttacatt gaaaaagtta ttgtttgttg tctgttttct tgattatgct	2700
aaaatttcca gactcatga tcatgatcct tgtctcttct gtaaagatgc cgaattcaag	2760
gctagtaaag aaatccittt ggctttttca cgagatttcc taagtgggtga aggtgacctt	2820
tcccgtcacc ttggcttatt gggattacct gttaaccaatg ttcagacacc atttgatgaa	2880
ttigattttg ccgttacaaa tcttgccgta gacttgcaat gtggagtgcg ccttgtgcga	2940
accatggaac tcttcacaca gaactgggac ctctcaaaga aactcaggat tccggcaata	3000
agtcgtcttc aaaagatgca caatgttgac attgttcttc aagtcttaa atcacgagga	3060
attgaattaa gtgatgagca tggaaataca attctatcta aggatattgt ggataggcac	3120
agagaaaaaa ctctcagggt gctttggaaa atagcgtttg cttttcaggt ggatatttcc	3180
cttaacttag atcaattaaa ggaagaaatt gcctttctaa aacacacaaa gagtataaag	3240
aaaacaatat ctctactatc atgccattct gatgatctta ttaataagaa aaaaggcaaa	3300
agggatagtg gtctctttga acaatatagt gaaaacataa agttattgat ggattgggta	3360
aaigctgttt gtgccttcta taataaaaag gtggagaatt ttacagtgtc tttctcagac	3420
ggccgttgtt taigtatcct gatccacat taccatcctt gctatgtgcc atttgacgt	3480

atatgtcagc	gtactactca	aactgttgaa	tgtacgcaa	ciggttcagt	ggtattaaat	3540
tcatcatctg	aatctgatga	cagttctctg	gataatgcac	ttaaagcatt	tgatcatgaa	3600
aatacttcag	agctatacaa	agagctccca	gaaaatgaaa	agaaaaattt	tcacttgggt	3660
aggctcgcag	ttagagacct	tggtggaata	ccigctatga	ttaatcattc	agataatgtca	3720
aatacaattc	cagatgaaaa	ggtgggttatt	acctatttgt	catttccttg	tgcaaggcct	3780
ttggatcttc	gtaaagaaat	aagagctgct	cgactcatac	aaacaacatg	gagaaaatat	3840
aaactaaaaa	cagatctcaa	acgccatcag	gagagagaga	aagctgcaag	aattattcaa	3900
ttggctgtaa	tcaattttct	agcaaaacaa	agattigagaa	aaagagttaa	tcagcagctc	3960
gtcattcaga	aatatitggcg	aagagcttta	gcacagagaa	aattattaat	gttaaaaaag	4020
gaaaagctgg	aaaaagttca	aaataaagca	gcatacctta	ttcagggata	ttggagaaga	4080
taticcacta	gacaaagatt	tctgaaattg	aaataattatt	caatcatcct	gcaatctagg	4140
ataagaatga	taattgtctg	tacatcttat	aaacgataat	tttgggctac	agttacaatt	4200
cagaggcatt	ggcgtgctta	tttaagaaga	aaacaagatc	aacaaagata	tgaaatgcta	4260
aaatcatcaa	ctcttataat	ccaatctatg	ttcagaaaaat	ggaagcaacg	taaaatgcaa	4320
tcacaagtaa	aagctacagt	aatatitgcaa	agagctttta	gagaatggca	tttaagaaaa	4380
caagctaaag	aagaaaaatt	tgctattatc	atacaatcat	ggatatagaat	gcataaagaa	4440
ttacggaagt	atatttatat	tagatcttgi	gttggtatca	ttcagaaaag	atttcggctgc	4500
tticaagccc	aaaagttata	taaaagaaga	aaagagctcca	tactaacctat	ccagaagtac	4560
tacaaagcat	atctgaaagg	aaagattigag	cgcaccaact	atttgcagaa	acgagctgca	4620
gccattcaat	tacaagctgc	ttttaggaga	cigaaagctc	ataatttatg	tagacaaaatt	4680
agagctgcit	gigtatttca	gtcatacigg	agaatgagac	aagacagagi	tcgattttta	4740
aaccitaaaga	agactattat	caaatttcag	gcacatgtaa	gaaaacatca	acaacgcacag	4800
aaatataaga	agatgaagaa	agcagctggt	ataattcaga	ctcatctccg	agcttatatt	4860
tttgccatga	aagttctagc	atcttaccag	aaaacacgct	ctgctgtcat	tgtgctgcag	4920
tctgcatata	gagggatgca	agccaggaaa	atgtatatct	acatcctcac	atctgttata	4980
aagattcaat	catattatcg	tgcttatgtt	tctaaaaagg	aatttttgag	cctaaaaaat	5040
gtacaataaa	aattgcagtc	aactgttaag	atgaaacaaa	cacgtaaaca	atatttgcatt	5100
ttaagagcag	ctgcactatt	tatccagcaa	tgttaccgtt	ccaaaaaaat	agctgcacaa	5160
aagagagaag	aglatatgca	gatgcgggaa	tcttgtatca	aactgcaagc	atttggttaga	5220
ggataccctg	tccgaaagca	gatgagggtta	caaagaaaag	ctgttatttc	actacagtct	5280
tatttcagaa	tgagaaaggc	tcggcagtat	tatctgaaaa	tgtataaagc	aattattgtc	5340
attcagaatt	actatcatgc	atacaaagca	caggctcaatc	agaggaagaa	cttcttgcaa	5400
gtcaaaaaag	cagctactig	cttgcaagca	gcttacagag	gttataaagt	acgccagcta	5460
atcaaaacaac	aatctatagc	tgctctttaa	attcagctctg	cttttagagg	ctataataaaa	5520
agggtlaaaat	atcaatctgt	gcttcaatct	ataataaaga	ttcagagatg	gtacagggcg	5580
tacaagactc	ttcatgatac	aagaacacat	tttttgaaga	caaaggcagc	tgtgatttcc	5640
ctccagctcg	cttatcgigg	ctggaagggt	cggaaacaga	ttagaaggga	acatcaagct	5700

gccitgaaga ttcagtctgc ttttagaatg gccaaaggccc agaaacagtt tagattgttt	5760
aaaacagcag cattagtcac ccagcaaaat ttcagagcat ggactgcagg aaggaagcaa	5820
tgataggagt atattgaact ccgtcatgcg gtactgggtgc ttcaatctat gtggaaggga	5880
aaaacaciga gaagacagct tcaaaggcaa cataaatgtg ctatcatcat acagtcatac	5940
tatagaatgc atgigcaaca aaagaagtgg aaaatcatga aaaaagctgc tcttctgatt	6000
caaaagtatt atagggctta cagtattgga agagaacaga atcatttata ttgaaaaca	6060
aaagcagctg tagtaacttt acagtcagct tatcgtggta tgaaagtgag aaaaagaata	6120
aaggattgca acaaagcagc agtcactata cagtctaaat acagagctta caaaaccaa	6180
aagaaatatg caacctatag agcttcagct attataattc agagatggta tcgaggtatt	6240
aaaattacaa accatcagca taaggagtat cttaatttga agaagacagc aattaaaatc	6300
caatctgttt atagaggat tagagttaga agacatatc aacacatgca cagggcagcc	6360
acttttatta aagccatgtt taaaatgcat cagtcaagaa taagttacca tacaatgaga	6420
aaagcagcta ttgttattca agtaagatgt agagcatatt atcaaggtaa aatgcagcgt	6480
gaaaagtacc tgacaatttt gaaagctgtt aaagtccttc aggcaagttt tagaggagta	6540
agagttagac ggactcttag aaagatgcag acigcagcaa cactcattca gicaaactac	6600
agaagataca gacagcaaac atactttaat aagttaaaga aaataacaaa aacagtacag	6660
caaagatact gggcaatgaa agaaagaaac atacaatttc aaaggataa caaactgagg	6720
cattctgtaa tatacattca ggctattttt aggggaaaga aagctagaag acatttaaaa	6780
atgatgcata tagccgcaac tctcattcag aggagattta gaactctaat gatgagaaga	6840
agattcctct ctctcaagaa aactgctatt ttgattcaga gaaaatatcg ggcacatctt	6900
tgtacaaagc atcacttaca gticcttcag gtacaaaatg cagttattaa aatccagica	6960
tcatacagaa gatggatgat aaggaaaagg atgcgagaga tgcacagggc tgctactttc	7020
atccagtcta ctttcagaat gcacagatta catatgagat atcgagcttt gaaacaggcc	7080
tccgttgiga tccaacagca ataccaagca aatagagctg caaaactgca gaggcagcat	7140
tatctcagac aaagacactc tgcgtgtgac cticaggctg cattcagggg tatgaaaact	7200
agaagacatt tgaagagtat gcattcctct gcaaccctta ttcagagtag gtttagatca	7260
ttactgggtga ggagaagatt catttcctc aaaaaagcta ctatttttgt tcagaggaaa	7320
tatcgagcca ccatttgtgc caaacataaa ttgtaccaat tcttgcactt aagaaaggca	7380
gccattacaa tacagtcac ttacagaaga ctgatggtaa agaagaagtt acaagaaatg	7440
caaagggctg cagttctcat tcaggctact ttcaggatgc acagaacata tattacattt	7500
cagactigga aacatgcttc aattctaat cagcaacatt atcgaacata tagagctgca	7560
aaattgcaaa gagaaaatta tatcagacaa tggcattctg ctgtggttat tcaggctgca	7620
tataaaggaa tgaaagcaag acaacttta agggaaaaac acaaagcttc tatcgtaata	7680
caaagcacct acagaatgta taggcagtat tgttcttacc aaaagcttca gtgggttaca	7740
aaaatcatatc aagaaaaata tagagcaaat aaaaagaaac agaaagtatt tcaacacaat	7800
gaacttaaga aagagacttg ttttcaggca ggttttcagg acatgaacat aaaaaaacag	7860
attcaggaac agcaccaggc tgccattatt attcagaagc attgtaaagc ctttaaaaaa	7920

aggaagcatt atctccacct tagagcaaca gtagtttcta ttcaaagaag atacagaaaa	7980
ctaactgcag tgcgtaccca agcagttatt tgtatacagt cttattacag aggcctttaa	8040
gtacgaaagg atattcaaaa tatgcaccgg gctgccacac taattcagtc attctatcga	8100
atgcacaggg ccaaagttag ttaigaaaca aagaaaactg caattgtggt tatacagaat	8160
tattataggt tgtatgttag agtaaaaaca gaaagaaaaa acttttttagc agttcagaaa	8220
tctgtacgaa ctattcaggc tgccttttaga ggcatgaaag ttagacaaaa attgaaaaat	8280
gtatcagagg aaaagatggc agccattgtt aaccaatctg cactctgctg ttacagaagt	8340
aaaactcagt atgaagctgt tcaaagtga ggtgttatga ttcaagagtg gtataaagct	8400
tctggccttg ctgtgtcaca ggaagcagag tatcattctc aaagtagggc tgcagtaaca	8460
attcaaaaag cttttttagt aatgggtcaca agaaaactgg aaacacagaa atgtgctgcc	8520
ctacggattc agttcttctt tcagatggct gtgtatcgga gaagattgtt tcagcagaaa	8580
agagctgcta tcactttaca gcattatatt aggacgtggc aaaccagaaa acagttttta	8640
ctatatagaa aagcagcagt ggtttttaca aatcactaca gagcatttct gtctgcaaaa	8700
catcaaagac aagtctatatt acagatcaga agcagtgta tcattattca agctagaagt	8760
aaaggattta tacagaaacg gaagtttcag gaaattaaaa atagcaccat aaaaattcag	8820
gctatgtgga ggagatatag agccaagaaa tatttatgta aagtgaagc tgcctgcaag	8880
attcaagcct ggtatagatg ttggagagca cacaagaat atctagctat attaaaagct	8940
gttaaaatta ttcaaggttg ctcttatacc aaactagaga gaacacgggt ttfgaatgtg	9000
agagcatcag caattatcat tcagagaaaa tggagagcta tacttccctgc aaagatagct	9060
catgaacact tcttaatgat aaaaagacat cgagctgctt gtttgatcca agcacattat	9120
agaggatata aaggaaggca ggtctttctt cggcagaaat ctgctgcttt gatcatacaa	9180
aaatatatac gagccagggg ggcctggaaag catgaaagga taaaatata tgaattttaa	9240
aaatctacag ttatcctaca agcaciggtg cgigggtggc tagtacgaaa aagattttta	9300
gaacagagag ccaaaattcg acttcttcac ticactgcag ctgcataita tcacctgaat	9360
gctgttagaa ttcaaagagc ctataaactt tacciggtcg tgaagaatgc taacaagcag	9420
gttaattcag tcatctgtat tcagagatgg tticgagcaa gattacaaga aaagagattt	9480
attcagaaat atcatagcat caaaaagatt gagcatgaag gtcaagaatg tctgagccag	9540
cgaaataggg ctgcatcagt aatacagaaa gcagtgcgcc attttctctt ccgtaaaaag	9600
caggaaaaat tcaactagtg aatcattaaa attcaggcat tatggagagg ctattcttgg	9660
aggaagaaaa atgattgtac aaaaattaaa gctatacgac taagtctica agttgttaat	9720
agggagattc gagaagaaaa caaaccttac aaaagaactg cacttgcact tcattacctt	9780
ttgacatata agcaccttct tgcattctt gaggccttaa aacacctaga ggtagttact	9840
agattgtctc cacttgtgtg tgagaacatg gccagagtg gagcaattc taaaatattt	9900
gttttgatcc gaagttgtaa tcgcagtatt ccttgtatgg aagtcacag atatgctgtg	9960
caagtcttgc ttaatgtatc taagtatgag aaaactactt cagcagttta tgatgtagaa	10020
aattgtatag atatactatt ggagcttttg cagatatacc gagaaaagcc tggtaataaa	10080
gttgcagaca aaggcggaag catttttaca aaaacttgtt gtttgttggc tatttttactg	10140

28/271

aagacaacaa atagagcctc tgaigtacga agtaggtcca aagttgttga ccgtatttac 10200
 agtctctaca aacttacagc tcataaacat aaaatgaata ctgaaagaat actttacaag 10260
 caaaagaaga attcttctat aagcattcct tttatcccag aaacacctgt aaggaccaga 10320
 atagtttcaa gacttaagcc agattgggtt ttgagaagag ataacatgga agaaatcaca 10380
 aatcccctgc aagctattca aatggtgatg gatacgcttg gcattcctta ttag 10434

<210> 18

<211> 1925

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 18

agaccgcgcg cggggcgagc gagcggggcg cggcgagggg caaggcgggg gagggcccg 60
 gcgctcagag caggcgccag ggaggcaggc tgggcggccc ttcgtcctcg ccttcgggtg 120
 tccatggccg cggtagccgt cctccggaac gactcgctgc aggcctttct ccaggaccgc 180
 acccccagcg cctccccgga cctgggcaag cactcgcccc tggcattgct ggccgccacc 240
 tgtagccgca tcggccagcc gggcgcgggc gcgcccccg acttcctgca ggtgccctac 300
 gaccccgcg cgggtcacc ctccaggctc ttccaccctg ggaccgccga catgccggcg 360
 cactcgccag gcgcactgcc gccccgcct cccagcttgg ggctgacgcc gcagaagacg 420
 cacctgcagc cgtccttcgg ggctgcgcac gagcttcccc ttacaccccc cgccgacccc 480
 tcgtaccctt acgagttctc gccgggtcaag atgctgccct cgagcatggc ggctctgccc 540
 gccagctgcg cgcccgccct cgtgccctac gcggcgccagg ccgcgctgcc gccaggctac 600
 tccaacctgc tgccctcgcc gccgccaccg ccccgccgc ccacctgccg ccagttgtca 660
 cccaacccgg ccccgacga cctcccgigg tggagcatcc cgcaggcggg cgccggggcg 720
 ggggcccicg gggttccggg aagcggcctc tccggcgctt glccgggggc ccccccacgcg 780
 ccccgcttcc ccgctctgc ggccgcctgc gctgcggccg ccgcccgcct acaaagaggc 840
 ctgggtgtgg gcccgtcgga ctttgcgcag taccagagcc agatcgccgc gctgctgcag 900
 accaaggccc ccttggcggc cacggccagg aggtgccgcc gctgccgctg tcccaactgc 960
 caggcgggcg gcggcgcccc cgaggcgagg ccgggggaaga agaagcagca cgtgtgccac 1020
 gtgccgggct gcggcaaggt glacgggaag acgtcgccacc tgaaggcgca cctgcgctgg 1080
 cacacgggcg agcgacctt cgtgtgcaac tggctcttct gcgggaagag cttcacgcgc 1140
 tcggacgagc tgcagcgga cctgcggact cacacgggcg agaagcgctt tgctgtccc 1200
 gagtgcggca agcgcttcat gcgcagcgac cacttcgcga agcacgtcaa gactcaccag 1260
 aataagaagc tcaaagtcgc tgaggccggg gttaagcggg aggacgcgcg ggacctgtga 1320
 gccctcccgg aggtggaccc ccttcccagc acctctgcga gagatccggg gacctgtggg 1380
 cagctggcgg aggggagact cagcagacgg accctctccg ttgcctgcct cccaaaatgg 1440
 agccaggctt ccaacttccg ctgccttcgg acatagggac ccagttccca ggagcgggga 1500
 ggtaggggtg gggctggggc atttggattg taattgggag ctctgccgta cgccaggcg 1560
 gtccaact ctaaaccgtt cccaccgtca gggagacctt cagtctcggg ggaccacctt 1620

ggctcggcct tgtatataagg aaatgctgct gaactgaata gaaaggaact tgggagattt 1680
 gaaacagigc tcgggttttc gctaggaccg gtttgggctt tgtacagggtt atttaaatagc 1740
 tttgttaaag ataattataa taattataac attaataaaa atgttgcttt tgtcttcagc 1800
 tccatgcaga gctacagcat gatatgtctc tgtaaagtga tcagcagttg cagcgtgaaa 1860
 ataaatactt taactcaggg gtcactacag gaagaccccg ttgaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920
 aaaaa 1925

<210> 19

<211> 1638

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 19

aagaattcgg cagcagtgaa aatgtaagat tatctgagta atggacaatt tctaataattc 60
 attttttaaa gtagctaact ctcgcttatt atccccticc acttttcccc tggatgggtg 120
 atttatataa tggaaatgcag tgcattgat tgtgtttgaa ggaggcacac taaatagcac 180
 actatgttia tcttgaaaat ttgttttatt ttgtttttgc ccatttttta aatcatttca 240
 ttctattttt gcccatgtct ctgttaatga gctacacatg taattagtac acagagtctt 300
 ggigatgiat tcattcaiga gtttaggaag tgagatttcc agcttcattt ccctctaagc 360
 atctcaacta ggagcacagg ggagacaaaa aagattgcaa cccttttata cagtgtgtgt 420
 tgacccttgg cactcttatt ttacttcaat tatcgtccat tgaatgatc ccctttcatg 480
 tctagcttaa ccctaaactg tgagttcctt gagaataaga actttgtcac agtgaigtgt 540
 taatatattc tcaccacaca ataaaggatc taagtgigtg ctcaataaat gggattttgt 600
 tgggaaattt aaacaagaaa tagtgaatta tttctattc actatttga taccctttct 660
 ccaaagatat tttttatttg agagtatctt atttacagta aaaatcacaa atattatata 720
 tacaatttag ttttgacaaa tgtctacatt tctatccttt acccaggcct tcaataagaa 780
 aataataata atttttttcc caaagacata atctggttat ttggttattt ggctgaaaca 840
 atgaatatct ttgatacatg gattctttta taatgaatct gttatttagt atttagtcat 900
 tacttcataa tgattccaaa tticctaata acttcttccc ccactatcca ccccatccc 960
 ctgccccctg aaaaaagaca aaacaaatct ccttttccct caggaagtag ttgatttgggt 1020
 gccigtgtaa ggtagtcat gcatttccct cttctgtttt gttaccatac cgtatgcttg 1080
 gcactcagia caccaagaaa acaaagaggc attgcctgtc tcgaagtgtc ttagagtcta 1140
 gtggggggaga taatgcacac ctgcatccat agcacagcaa tgtgtacata ataacaaaga 1200
 tctgaaaacc ccagtcagtt ttctatgttt tgtcctcttt cacacccttc cgagagtctt 1260
 atctaagtia actatgaatg gtcactgtgt ctttattttt ggcccagact cttctcaatg 1320
 cttcagccct acgtatccaa ctacctactg attattctgc ttggacatac atcagccatt 1380
 ttaaatttgg cctgagttga actcattctc ttctcttccc acattcattg tgttttcatt 1440
 tgttttcttg aaatctcctg gtttaagtcag ttcaggttgc tatagaaaaa aattttgggt 1500
 ctggcgtgggt gtcttgtgcc tgaatccca gaatgttggg aagcctaggt gggcagattg 1560

30/271

cttgagcctc aggagttcga gaccagccag ggtgattatg aggaaactct gtctctgcaa 1620
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1638

<210> 20

<211> 2706

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 20

ccgtgtgcag tcgccccgcg ccccgcgcgga cccttcgggt aaactacgaa ctgggagttc 60
 tgaagaatgg gtaaagactt tcgttactat ttccagcatt cctggctctcg catgattgtg 120
 gcttacttgg tgatcttctt taacttctta atatttgcgg aggacccagt ttctcatagc 180
 caaacagaag ccaatgttat tgttgttggg aactgttttt catttgttac aaataaatac 240
 cctagaggag ttggctggag gattttgaag gtgcctctat ggctacttgc cattctcaca 300
 ggactaatag ctggcaaatt tctgttccat cagcgtttgt ttggtcagtt gctccgatta 360
 aaaatgtttc gagaagatca tgggtcgtgg atgacaatgt tcttcagcac aattctcttt 420
 ctcttcatai ttcttcacat atacaacacg attcttctaa tggatgggaa catgggagca 480
 tataatcatta cagactatat gggcatccga aatgaaagt tcatgaaat agctgcagta 540
 gggacctgga tgggggactt tglcacagct tggatggica ctgatatga gcttcaggac 600
 aaaccctatc ctgactgggg aaaatcagca agagctttct ggaagaaagg aaatgttagg 660
 atcactttat tctggacagt tcttttact ctgacgtctg tggttgtact tgtgattaca 720
 acggactgga tcagctggga caagcigaat cggggatttt tggccagtga tgaagtttcc 780
 agagcattcc ttgcttcttt taicttggtc tttagacctc ttatttgtat gcaggactgg 840
 gaattcccac atttcatggg agatgttat gtaaactctc ctggtttga caccctcac 900
 atgcagttca agattccitt ctccagaaa atcttcaagg aggaatatcg tattcacata 960
 acaggcaaat ggtttaacta tggaaattat ttccctcgtc tgattttgga tcttaatatg 1020
 tggagaacc aaataattta taaacctcat gaatatgggc aatatatcgg cccggggcag 1080
 aagatatata cagtgaaga ctcagaaagt ttaaaagatt tgaacagaac caagctatcc 1140
 tgggaatgga ggtccaatca cactaacctt cggactaata aaacataatg tgaggagac 1200
 atgttcttac acagcaggtt cataggagcc agtcttgatg tcaagtgtct ggcctttgtt 1260
 ccaagcctga tagcctttgt gtggtttgga ttctttatit ggttcttttg acgatttttg 1320
 aaaaatgagc cacgcatgga gaatcaagac aaaacttaca ctcgcatgaa aagaaaatct 1380
 ccatcagaac atagcaaaga catgggaatc actcgagaaa acaccaggc ttcagtagaa 1440
 gaccccttga atgaccttc ttigtgttgc atcaggtctg acttcaatga gatcgtctac 1500
 aagcttccc acctaacctc ggaaaacttg agctcacagt tgaacgaatc tactagtga 1560
 acagaagctg atcaagacct aacgacttct aaaagttcac ctacgaacta gactcggaga 1620
 tagacttggg gataacacaa aaagcaacct tgagtgtaac tttaaaaatt tagtctttcc 1680
 ttttgtatat gtaaggttta cgtagtgtta ggtaaaaata tgaacaatgc cacaacggtg 1740
 ctcaacaatg tttttctagg attcattgtt ttctatttgt attataatc acgtgcctac 1800

31/271

```

tgtatactca acagtcctct agagattgct tticacaatt gcacaagcta ttactgactt 1860
tacagcatag tggaagatta gctgatgacc catgtaicig atgttcaacc atagtggcgc 1920
cttgagacat taaactgttt ttaactgtac cagaaatgaa gtgtggaaca gttacctaac 1980
ctatttcaca tgggcgtttt gtatacaact attttgatct acacttgatg tctgagcaga 2040
aaacagaaat agctaaatgt gactcaggaa gtatctcttg gtttcttatt cagcagcaga 2100
gttggtgact ttgacaactg gactgcagag aaacatgggtg atcacctttt aatttttatt 2160
ggctgtctgc caaatataaa tacagatgca aaattcagta ataggagatc cataacccaa 2220
catgggtcac tactcgtgaa atgtgacttt ctcccaccag taattgaaat gaggtgatga 2280
tacctaatta tgttttccta attaaagata aattgctact tgattaaaaa tcctgccctt 2340
cacctttggg aacaaaggtt aagagacaca gtggggcgaa ctctcaaatt tatiggcatt 2400
tacacaaagt cccagacaac caaggaactg aagttttcat cataatgagag cagcacatcc 2460
caccatttac aatattcgta tatctttctg caaatatggc tctggatagt gaaaattgaa 2520
aaacatatgc caacctgag caagggaact cctcaaaaaa tcatgcagcg gaaccttgtc 2580
aggtagagaa gccgtgcatg aaagaatttg tttaatgtct tgttttgctg atgtgttttt 2640
tgtttttgtt ttttaagaac taaatatgac acattataaa ataagaatta tacagcaaaa 2700
aaaaaa 2706

```

<210> 21

<211> 3110

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 21

```

tcgccggctg cggcgccctgg gacgggttgcg gtgggtctgg gcgctgggaa gtcgtccaag 60
atgattaaaa aattcgacaa gaaggacgag gagtctggta gtggctccaa tccittccag 120
catctggaga agagtgctgt ttacaggag gctcgtatat tcaatgaaac tccaatcaat 180
ccaagaagat gtttgcatai tcttacaaag attcittact tacigaacca gggigaacac 240
tttgggaacaa cggaagctac agaagccctc ttigcaatga cgcgatgtt tcaatcfaat 300
gatcaaacat tgaggagaat gtgctaccit accatcaaag aaatggctac catctctgag 360
gatgtgataa ttgtcacaag cagtcigact aaagacatga ctggaaaaga agatgtatac 420
cgaggccccg ccatcagagc tctctgcagg atcaccgatg gaacaatgtt gcaagccatt 480
gaaagataca tgaagcaggc catgtgtgat aaagtctcca gtgtatccag ttcagcactg 540
gtatcttccc tgcacatgat gaagataagc tatgatgtgg ttaagcgctg gatcaatgaa 600
gcccagaag ctgcatcaag tgataatatt atggctccagt accatgcatt gggagtcctg 660
tatcaccita gaaagaatga tgcacttgct gtttccaaga tgttgaataa gtttactaaa 720
tctggctcca agtcacagtt tgcttactgc atgctgatcc gaattgccag tcgcttacia 780
aaagaaactg aggatggcca tgaaagtcca ctgtttgatt tcatlgagag ctgcttgcca 840
aataaacatg aaatggttat ttatgaagct gcttcagcta tcatccatct tcctaaactg 900
actgcaagag agtgggcacc tgcgttttca gtcttcaac ttttctgtag ttctcctaag 960

```

32/271

ccagccitga gatatgcagc tglgaggacc ttgaacaagg tggcaatgaa gcacccctct 1020
 gctgttacig cctgcaatct ggacttagaa aacttaatca cagactcaaa cagaagcatt 1080
 gctaccttag ccattactac actcctcaaa acaggaagtg agagcagtgt ggaccggctc 1140
 atgaagcaga tatcttcttt tgtgtctgaa atctcagatg agttcaaggt ggtggttgta 1200
 caggcaatta gtgtctcttg tcagaaatac cctcgaaagc acagtgtcat gatgactttc 1260
 ctctccaaca tgctccgaga tgatggaggc tttagagtaca agcggggccat tgtggactgt 1320
 ataatacagca ttgtggaaga gaaccctgag agtaaagaag caggcctagc ccacctttgt 1380
 gaattcattg aggactgtga acacactgtt ctggctacta agattctaca ctgtttgggc 1440
 aaagagggcc ctagaacgcc tgtcccctcc aaatatatcc gttttatttt taatagggtt 1500
 gtcctggaga atgaggctgt cagagctgct gctgtgagtg ctttggctaa atttggggct 1560
 cagaatgaga gtcttctccc aagcatcctt gtactcttac agagggtgtat gatggatact 1620
 gatgacgagg tacgagacag agctaccttc tatctgaatg tgcctgcagca gaggcagatg 1680
 gcactaaatg ccacatatat ctttaattgt ttgacggctt ctgtaccagg gatggaaaaa 1740
 gccttacacc agtacacgtt ggagccttca gaaaaaccgt ttgacatgaa atcaattcct 1800
 cttgctatgg ctctgtctt tgaacagaaa gcagaaatca cacttgtggc tactaagcca 1860
 gagaagttgg ctcttccag gcaagacatt ttccaagaac aattggctgc cattcctgag 1920
 tttctgaata taggaccctt gtccaagtct tctgagcctg ttcaacttac agaagcagag 1980
 acagaatatt ttgttcgatg tatcaagcac atgtttacca atcacatcgt gtccagttt 2040
 gactgcacca acactctcaa tgaccagctg ctggaaaaag tgacagtga gatggagcca 2100
 tcagattcct atgaagtgt gtcttgtatc ccagcccccga gccttccctta taaccaacca 2160
 ggaatatgtt acactcttgt tegtgtgct gatgatgacc ctacagcagt tgcaggctcc 2220
 tttagctgca ccatgaagtt tacagctcgg gactgtgacc ctaacactgg agttccagat 2280
 gaggatgggt atgatgaiga gtatgtgtg gaagatctcg aagtgactgt gtctgacat 2340
 attcagaaaag tactgaagcc taactttgt gctgtctggg aagagggtgg agatacttt 2400
 gagaaagagg aaaccttgc cctcagttct accaaaacc ttgaagaggc tgtcaacaat 2460
 atcatcacat tcttgggcat gcagccatgt gagagggtccg ataaagtacc tgagaacaag 2520
 aattcccat cgctctatct ggaggtata tttagagggt gctatgattt attggtgagg 2580
 tccaggctgg ccttagccga tggagtgacc atgcagggtga ctgtcagaag taaagagaga 2640
 acaccgttag atgttatctt agcttctgtt ggataaatgc ttactggaca agaggaaact 2700
 gatgcacact acatggtcag tgggccttta ggctagtggc atcagtttcc cagaatcaga 2760
 cttttgaaga tgaatgactt tggagaagca aattaaacat ttggccctga gccagcagat 2820
 caagcaaatg tctatctttg cgcattgggt gtttttttt ttttctttt tattctactt 2880
 ggtcagcttt gggacgatag tgcagctttg ggtgatcttg aaaaatcaaat actatcctat 2940
 actccagctg cttaacttca ttttattctt taalgtgtac ctgaaagctc ctggcaatgc 3000
 tggaaaattt ttatcccaga ggggtggggg ggagggggga ggggaagcca gagtccactt 3060
 ttgtcacaat tcatttttat taatagaaaa taaacactta ttccagttc 3110

<211> 1723

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 22

```

tagataaaag caaagataat atttcattgg ttacagttaa acagttacac agttatacag      60
ttgccttatt tggctatcc catgaggaag tcctagttaa taattacgtt ttgttggct      120
gttctgatt ggttagactt aagtctgtg ttctttaac ataggcattt acaagaaata      180
ccacaaataa agtttcagac atgcttgcaa atcaagcaag gtaagggtca ctaggaggc      240
ccaactggct ctgtctgctc aaggattctt ctggcctcgt ctccatttta catgaactgt      300
tgcataaata aacacagagt acctgaaaca acggagggtga tcattctgcc taccgagtgt      360
tggccacgcc aagcttggag tgttgcctt attcttaggg agtttatttt taagtaatct      420
catctgtaaa tgggattaca atccacaaac tgaccttgta tatgattcca ttcttctcc      480
cagcccagcc ccacactcca aggttttccc ttgtcttata aggggtagtc acccttttt      540
atttcgacct tccaaacatt ctgggagttt tcttctttaa ggccaactac agcgagagg      600
agcgcttctt cctgctgggt ttctccgact ggcttccct gcagccggtc ctcttcgcc      660
ttgtctctt gtgtacctc ctgacctga cgggcaactc ggctgtgggt ctgctggcgg      720
tgcgcgaccc gcgctgcac acgcccattgt actacttctt ctgccacctg gccttggtag      780
acgcggggtt cactactagc gtgtgtccgc cgtgtgtggc caacctgcgc ggaccagcgc      840
tctggctgcc gcgcagccac tgcacggccc agctgtgcgc atcgctggct ctgggttcgg      900
ccgaatgcgt cctcttggcg gtgatggctc tggaccgcgc ggccgcagtg tgccgccgc      960
tgcgctatgc ggggtcgtc tccccgcgcc tatgtgcac gctggccagc gcctcttggc      1020
taagcgccct caccaactcg gtgtcgcaaa ccgcgtctt ggctgagcgg ccgtgtgcg      1080
cgccccgcct gctggaccac ttcatctgt agctgccggc gttgctcaag ctggcctgcg      1140
gaggcgacgg agacactacc gagaaccaga tgttcgccgc ccgctgggtc atctgtctc      1200
tgccgtttgc cgtatctctg gcctcttac gtgccgtggc ccgagctgtc tgttgcatgc      1260
ggttcagcgg aggccggagg agggcgggtg gcacgtgtgg gtcccacctg acagccgtct      1320
gcctgttcta cggctcggcc atctacacct acctgcagcc cgcgcagcgc tacaaccagg      1380
cacggggcaa gtctgtatcg ctcttctaca ccgtggtcac acctgtctc aaccgcctca      1440
ctacacctt caggaataag aaagtgaagg gggcagcgag gaggctgtg cggagcttgg      1500
ggagaggcca ggctgggcag tgagtgttg gggaggggag aaagtattaa gccagaacct      1560
aaggatggaa ataccttta gtgagtcagt ttagacttca ggctgttcat tttgtatga      1620
taatctgcaa gatttgcct aaggagtcca atgggggata tgttttctc ccgtgaggaa      1680
atgtttagtt cttaggggaa aaatccctaa atctctata tac      1723

```

<210> 23

<211> 545

<212> DNA

<213> homo sapiens

34/271

<400> 23

```

ttaaatagtt agacataac ttatatttga caaatttaag atagaaaaat atcataatgt      60
gaatatagca gtgctcttt ttgtaacatg gtttgggatg tgcagtgaag cttgaaagga      120
cttgctttac aggtgggtccc tcttctggct gggtttcagt taattctgaa ttataattcca      180
gccattgcat ttgcttgaaa gaatatggga cacagtaaaa aaaagaacag gtttggcatt      240
caataataaa tattataaag caatgaacca aaacaacttt taaaataatt actgaaagca      300
aattcagac ttcatgatta aagctaagaa ctcatatttt caaaatagct ttaacagttt      360
ctatcaatat ataatacaat agtaggacac ttatttttaa aaaacaagtg agtagaatca      420
gagtaaatat gatatttcag atgactataa acagttaaaca tcaattcaat atatttataat      480
atcatttcag caatatactc tgtgcccagc tggcgataaa aactgtagtt ctatcatcaa      540
aaaat                                         545

```

<210> 24

<211> 2880

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 24

```

tgctgctctc cgcccgctc cggctcgtgg ccccttactt cgggcaccat ggacacctcc      60
cggctcggtg tgctcctgtc cttgccctgtg ctgctgcagc tggcgaccgg gggcagctct      120
cccaggctcg gtgtgttgct gaggggctgc cccacacact gtcattgcga gcccgacggc      180
aggatgttgc tcagggttga ctgtcccgac ctggggctct cggagctgcc tccaacctc      240
agcgtcttca ccctctacct agacctcagt atgaacaaca tcagtcagct gctcccgaa      300
cccctgcccga gctcctgctt ccctggaggag ttacgtcttg cgggaaacgc tcgacatac      360
attcccgaag gagcattcac tggcccttac agctctaaag tctttaagct gcagaataat      420
cagctaagac acgtacctac agaagctctg cagaatttgc gaagccttca atccctgcgt      480
ctggaigtca accacatcag ctatgtgccc ccaagctgtt tcagttggct gcattccctg      540
aggcaccgtg ggctggatga caatgcgtta acagaaatcc ccgtccaggc ttttagaagt      600
ttatcggcct tgcaagccat gaccttggcc ctgaacaaaa tacaccacat accagactat      660
gcccttggaa acctctccag cttggtagtt ctacatctcc ataacaatag aatccactcc      720
ctgggaaaga aaagctttag tgggctccac agcctagaga ctttagattt aaattacaat      780
aaccttgatg aattccccac tgcaattagg acactctcca acctaaaga actaggattt      840
catagcaaca atatcaggtc gatacctgag aaagcatttg taggcaacce ttctcttatt      900
acaatacatt tctatgacaa tcccatccaa ttgtttggga gatctgcttt tcaacattta      960
cttgaactaa gaacactgac tctgaatggt gcctcacaaa taactgaatt tcttgattta      1020
aciggaactg caaaccttga gactctgact ttaactggag cacagatctc atctcttctt      1080
caaacctgct gcaatcagtt acctaatctc caagtgttag atctgtctta caacctatta      1140
gaagatttac ccagtttttc agcttgccaa aagcttcaga aaattgacct aagacataat      1200
gaaatctacg aaattaaagt tgacacttcc cagcagttgc ttagcctccg atcgctgaat      1260

```

ttggcttggg acaaaattgc tattattcac cccaatgcat tttccacttt gccatcccta 1320
 ataaagctgg acctatcgct caacctcctg tcgtcttttc ctataactgg gttacatggt 1380
 ttaactcact taaaattaac aggaaatcat gccttacaga gcttgatata atctgaaaac 1440
 tttccagaac tcaaggttat agaaatgcct tatgcttacc agtgctgtgc atttggagtg 1500
 tgtgagaatg cctataagat ttctaataca tggaaataag gtgacaacag cagtatggac 1560
 gaccttcaia agaaagatgc tggaaatgtt caggctcaag atgaacgtga ccttgaagat 1620
 ttctgtcttg actttgagga agacctgaaa gcccttcatt cagtgcagtg ttcaccttcc 1680
 ccaggccctt tcaaaccctg tgaacacctg ctgataggct ggctgatcag aattggagtg 1740
 tggaccatag cagtcttgge acttacttgt aatgctttgg tgacttcaac agttttcaga 1800
 tccccctgtt acatttcccc cattaaactg ttaattgggg tcatcgagc agtgaacatg 1860
 ctacagggag tctccagtcg cgtgctggct ggtgtggatg cgttcacttt tggcagcttt 1920
 gcacgacatg gtgccctggg ggagaatggg gttggttgcc atgtcatggg ttttttgtcc 1980
 atttttgctt cagaatcata tgttttcttg ctactctgg cagccctgga gcgtgggttc 2040
 tctgtgaaat attctgcaaa atttgaaacg aaagctccat tttctagcct gaaagtaatc 2100
 attttgctct gtgccctgct ggccctgacc atggccgcag tccccctgct gggttggcagc 2160
 aagtatggcg cctccccctt ctgccctgct ttgccctttg gggagcccag caccatgggc 2220
 tacatggctg cctcactctt gctcaattcc ctttgcttcc tcatgatgac catgacctac 2280
 accaagctct actgcaattt ggacaaggga gacctggaga atatitggga ctgctctatg 2340
 gtaaacacaa ttgccctggt gctcttcacc aactgcatcc taaactgccc tgtggcttcc 2400
 ttgtccctct cccttttaaa aaaccttaca ttatcagtc ctgaagtaat taagtttata 2460
 ctcttggtgg tagtccctact tccgtcatgt ctcaatcccc ttctctacat ctgtttcaat 2520
 cctcacttta aggaggatct ggtagagcct agaaagcaaa cctacgtctg gacaagatca 2580
 aaacacccaa gcttgaatgc aattaacctt gatgatgtcg aaaaacagtc ctgtgactca 2640
 actcaagcct tggtaacctt taccagctcc agcatcact atgacctgcc tcccagttcc 2700
 gtgccatcac cagcttatcc agtgactgag agctgccatc tttcctctgt ggcatttgct 2760
 ccatgtctct aattaatatg tgaaggaaaa tgttttcaaa ggttgagaac ctgaaaatgt 2820
 gagatigagt atatcagagc agtaattaat aagaagagct gaggtgaaac tcggtttaaa 2880

<210> 25

<211> 3789

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 25

cctcagtagc cagccgggtg gccagttctg aggctagcac ctttcaaca actcctgttg 60
 acaccagcac acctgtgacc acttcttctc caaccaattc atctcctaca actgctgaag 120
 ttaccagcat gccaacatca actgctgggtg aaggaagcac tccattaaca aatatgcctg 180
 tcagcaccac accggtggcc agttctgagg ctagcaccct ttcaacaact cctgttgact 240
 ccaacacttt tgttaccagt tctagtcaag ccagttcact tccagcaact cttcagggtca 300

ccactatgcg tatgtctact ccaagtgaag gaagctcttc attaacaact atgcicctca	360
gcagcacata tigtaccagt tctgaggcia gcacaccttc cactccttct gtigacagaa	420
gcacacctgt gaccacttct actcagagca attctactcc tacacctcct gaagttaica	480
ccctgccaat gicaactcct agtgaagtaa gcactccatt aaccattatg cctgtcagca	540
ccacatcggt gaccatttct gaggctggca cagcttcaac acttccgtgt gacaccagca	600
cacctgtgat cacttctacc caagtcagtt catctcctgt gactcctgaa ggtaccacca	660
tgccaatctg gacgcctagt gaaggaagca ctccattaac aactatgcct gtcagcacca	720
cacgtgtgac cagctctgag ggtagcacc tttcaacacc ttctgtgtgc accagcacac	780
ctgtgaccac ttctactgaa gccatttcat cttctgcaac tcttgacagc accaccatgt	840
cigtgtcaat gcccatggaa ataagcacc ttgggaccac tattctgtgc agtaccacac	900
ctgttacgag gtttctgag agtagcacc ctccataacc atctgtttac accagcatgt	960
ctatgaccac tgcctctgaa ggcagttcat ctctacaac tcttgaaggc accaccacca	1020
tgcctatgtc aactacgagt gaaagaagca ctttatigac aactgtcttc atcagcccta	1080
tatctgtgat gagtccttct gaggccagca cactttcaac acctcctggt gataccagca	1140
cacctttgct cacttctacc aaagccggtt cattctccat acctgtgaa gtcactacca	1200
tacgtatttc aattaccagt gaaagaagca ctccattaac aactctcctt gtcagcacca	1260
cacttccaac tagcttttct ggggccagca tagcttcgac acctcctctt gacacaagca	1320
caacttttac ccttctact gacactgcct caactccac aattcctgta gccaccacca	1380
tatctgtatc agtgaacaca gaaggaagca cacttgggac aaccattttt attcccagca	1440
ctcctgtcac cagtcttact gctgaigtct ttccgtgcaac aactgggtgt gtatctaccc	1500
ctgtgataac ttccactgaa ctaaacacac catcaacctc cagtagtagt accaccacat	1560
ctttttcaac tactaaggaa tttaaacacac ccgcaatgac tactgcagct cccctacat	1620
atgtgaccat gtctactgcc ccagcacac ccagaacaac cagcagaggc tgcactactt	1680
ctgcatcaac gctttctgca accagtiacac ctacacctc tacttctgtc accaccgtc	1740
ctgtgacccc ttcatcagaa tccagcaggc cgtcaacaat tacttctcac accatccac	1800
ctacatttcc tctgtctac tccagtiacac ctccaacaac ctctgcctcc tccacgactg	1860
tgaacctga ggctgtcacc accatgacca ccaggacaaa acccagcaca cggaccactt	1920
ccttccccac ggtgaccacc accgctgtcc ccacgaatac tacaattaag agcaacccca	1980
cctcaactcc tactgtgcca agaaccacaa catgccttgg agatgggtgc cagaatacgg	2040
cctctcgtct caagaatgga ggcacctggg atgggctcaa gtgccagtgt cccaacctct	2100
attatgggga gtgtgtgtgag gagggtgtca gcagcatiga catagggcca ccggagacta	2160
tctctgccc aatggaactg actgtgacag tgaccagtgt gaagttcacc gaagagctaa	2220
aaaaccactc ttcccaggaa ttccaggagt tcaaacagac attcacggaa cagatgaata	2280
ttgtgtattc cgggatccct gagtatgtcg ggggtgaacat cacaaagcta cgtcttggca	2340
gtgtgggtgt ggagcatgac gtcttcttaa gaaccaagta cacaccagaa tacaagacag	2400
tattggacaa tgccaccgaa gtagtgaaag agaaaatcac aaaagtgacc acacagcaaa	2460
taatgattaa tgatatitgc tcagacatga tigtgttcaa caccactggc acccaagtc	2520

37/271

```

aaaacattac ggtgaccag  tacgaccctg aagaggactg ccggaagatg gccaaaggaat 2580
atggagacta cttcgtagt  gagiaccggg accagaagcc atactgcac agccccctgig 2640
agcctggctt cagtgtctcc aagaactgt  accicggcaa gtgccagatg tctctaagt 2700
gacctcagt  cctctgcgtg accacggaaa ctcactggta cagtggggag acctgtaac 2760
agggcaccca gaagagtctg gtgtacggcc tcgtgggggc aggggtcgtg ctgatgctga 2820
tcatcctggt agctctcctg atgctcgitt tccgtccaa gagagagggt aaacggcaaa 2880
agtacagatt gtctcagtta tacaagtggc aagaagagga cagtggacca gctcctggga 2940
ccttccaaaa cattggcttt gacatctgcc aagatgatga ttcacccac ctggagtcca 3000
tctatagtaa tttccagccc tccttgagac acatagacc  tgaacaaaag agatccgaat 3060
tcagaggcct caggtaatga cgacatcatt ttaaggcatg gagctgagaa gtctgggagt 3120
gaggagatcc cagtcggct  aagcttgggt gagcatttt ccatlgagag ctttccatgg 3180
gaactcaatg tttccattgt aagtacagga aacaagccct gtacttacca aggagaaaga 3240
ggagagacag cagtgtctggg agattctcaa atagaaaccc gtggacgctc caatgggctt 3300
gtcatgatat caggctaggg tttcctgtct attttcaaa gacgtccag atttgagggt 3360
actctgactg caacatcttt caccctatg atcgccagga ttgatttgg igtatctggct 3420
gagcaggcgg gtgtccccgt cctccctcac tgccccatat gtgtccctcc taaagctgca 3480
tgctcagttg aagaggacga gaggacgacc ttctctgata gaggaggacc acgttcagt 3540
caaaggcata caagtaicta tctggacttc cctgttagca ctccaaaca agctcagaga 3600
tgttctccc ctatctgcc cgggttcagt accatggaca gcgcctcga cccgtgttt 3660
acaacatga ccccttggac actggactgc atgcattta catacaca aatgtctca 3720
taagaattat tgcataccat ctcatgaaa aacaccgtg tttaaatata gagcatttac 3780
citttggta 3789

```

<210> 26

<211> 4711

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 26

```

gccccgggaa gcgcagccat ggctctgcgg aggcctggggg ccgcgtgct gctgtctccg 60
ctgctcggcg ccgtggaaga aacgctaatt gactccacta cagcgactgc tgagctgggc 120
tggatgggtg atcctccatc agggctgggaa gaggtagtg gctacgatga gaacatgaac 180
acgatccgca cgtaccaggt gtgcaacgtg tttagtcaa gccagaacaa ctggctacgg 240
accaagtita tccggcgccg tggcgccac cgcatccacg tggagatgaa gttttcgggt 300
cgtgactgca gcagcatccc cagcgtgcct ggctcctgca aggagacct caacctctat 360
tactatgagg ctgactttga ctcgccacc aagaccttc ccaactggat ggagaatcca 420
tgggtgaagg tggataccat tgcagccgac gagagcttct cccagggtga cctgggtggc 480
cgcgicatga aaatcaacac cgaggctcgg agcttcggac ctgtgtcccg cagcggcttc 540
tacctggcct tccaggacta tggcggctgc atgtccctca tcgccgtgcg tgtcttctac 600

```


cgcaagtgcc	cccgcacat	ccagaatggc	gccatcttcc	aggaaaccct	gtcgggggct	660
gagagcacat	cgctgggtggc	tgcccggggc	agctgcatcg	ccaatgcgga	agagggtggat	720
gtacccatca	agctctactg	taacggggac	ggcgagtggc	tgggtgccc	cgggcgctgc	780
atgtgcaaag	caggcttcga	ggccgttgag	aatggcaccg	tctgccgagg	ttgtccaict	840
gggacttica	aggccaacca	aggggatgag	gcctgtaccc	actgtcccat	caacagccgg	900
accacttctg	aagggggccac	caactgtgtc	tgccgcaatg	gctactacag	agcagacctg	960
gacccccctg	acatgccctg	cacaaccatc	ccctccgcgc	cccaggctgt	gatttccagt	1020
gtcaatgaga	cttccctcat	gctggagtgg	acccctcccc	gcgactccgg	aggccgagag	1080
gacctcgtct	acaacatcat	ctgcaagagc	tgtggctcgg	gccgggggtgc	ctgcacccgc	1140
tgcgggggaca	atgtacagta	cgcaccacgc	cagctaggcc	tgaccgagcc	acgcatttac	1200
atcagtgacc	tgcctggccca	caccagtiac	accttcgaga	tccaggctgt	gaacggcggt	1260
actgaccaga	gcccccttctc	gcctcagttc	gcctctgtga	acatcaccac	caaccaggca	1320
gctccatcgg	cagtgtccat	catgcatcag	gtgagccgca	ccgtggacag	cattaccctg	1380
tctgtgtccc	agccggacca	gcccgaatggc	gtgatcctgg	actatgagct	gcagtactat	1440
gagaaggagc	tcagttagta	caacgccaca	gccataaaaa	gccccaccaa	cacggtcacc	1500
gtgcagggcc	tcaaagccgg	cgccatctat	gtcttccagg	tgcggggcacg	caccgtggca	1560
ggctacgggc	gctacagcgg	caagatgtac	ttccagacca	tgacagaagc	cgagtaccag	1620
acaagcatcc	aggagaagtt	gccactcatc	atcggctcct	cggccgctgg	cctggcttctc	1680
ctcatgtctg	tggttgtcat	cgccatcgtg	tgtaacagaa	gacggggggt	tgagcgtgct	1740
gactcggagt	acacggacaa	gctgcaaac	tacaccagt	gccacatgac	cccaggcatg	1800
aagatctaca	tcatctcttt	cacctacgag	gaccccaacg	aggcagtgcg	ggagtttgcc	1860
aaggaaaattg	acatctccctg	tgtcaaaaatt	gagcaggtga	tccgagcagg	ggagtttggc	1920
gaggcttgca	gtggccacct	gaagctgcca	ggcaagagag	agatctttgt	ggccatcaag	1980
acgctcaagt	cgggctacac	ggagaagcag	cgccgggact	tcctgagcga	agccctccatc	2040
atggggcagt	tgcaccatcc	caacgtcatc	cacctggagg	gtgtcgtgac	caagagcaca	2100
cctgtgatga	tcatcaccga	gttcatggag	aatggctccc	tggactcctt	tcicccggcaa	2160
aacgatgggc	agttcacagt	catccagctg	gtgggcaltgc	ttcggggcat	cgcagctggc	2220
atgaagtacc	tggcagacat	gaactatgtt	caccgtgacc	tggctgccccg	caacatccic	2280
gtcaacagca	acctggctctg	caagggtgtg	gactttgggc	tcctacgcit	tcagaggagc	2340
galacctcag	acccaccta	caccagtgcc	ctgggcggaa	agatccccat	ccgtctggaca	2400
gccccggaag	ccatccagta	ccggaagttc	acctcggcca	gtgatgtgtg	gagctacggc	2460
attgtcatgt	gggagggtgat	gtcctatggg	gagcggccct	actgggacat	gaccaaccag	2520
gatgtaatca	atgccattga	gcaggactat	cggctgccac	cggccatgga	ctgcccagagc	2580
gccccgcacc	aactcatgct	ggactgtttg	cagaaggacc	gcaaccaccg	gccaagtgc	2640
ggccaaaattg	tcaacacgct	agacaagatg	atccgcaatc	ccaacagcct	caaagccatg	2700
gcgccccctct	cctctggcat	caacctgccg	ctgctggacc	gcacgatccc	cgactacacc	2760
agctttaaca	cgggtggacga	gtggctggag	gccatcaaga	tggggcagta	caaggagagc	2820

```

ttcgccaatg cgggttcac ctccittgac gtcgtgtctc agatgatgat ggaggacatt 2880
ctccgggttg gggtcacttt ggctggccac cagaaaaaaa tcctgaacag tatccagggtg 2940
atcggggcgc agatgaacca gattcagtc tgggaggttt gacattcacc tgcctcggct 3000
cacctcttcc tccaagcccc gccccctctg cccacgtgc cggccctcct ggigtctctat 3060
ccactgcagg gccagccact cgccaggagg ccacgggcca cgggaagaac caagcgggtgc 3120
cagccacgag acgtcaccaa gaaaacatgc aactcaaacg acggaaaaaa aaagggaatg 3180
ggaaaaaaga aaacagatcc tgggaggggg cgggaaatac aaggaatatt ttttaaagag 3240
gattctcata aggaaagcaa tgactgttct tgcgggggat aaaaaagggc ttgggagatt 3300
catgcgatgt gtccaatcgg agacaaaagc agtttctctc caactccctc tgggaagggtg 3360
acctggccag agccaagaaa cactttcaga aaaacaaatg tgaaggggag agacaggggc 3420
cgcccttggc tcctgtccct gctgtctctc taggcctcac tcaacaacca agcgccctgga 3480
ggacgggaca gatggacaga cagccaccct gagaaccctt ctgggaaaat ctattcctgc 3540
caccactggg caaacagaag aatttttctg tctttggaga gtattttaga aactccaatg 3600
aaagacactg tttctcctgt tggctcacag ggctgaaagg ggcttttctc ctccctgggtc 3660
agggagaacg cggggacccc agaaaggta gccttctga ggatgggcaa cccccaggtc 3720
tgcagctcca ggtacatac acgcgcacag cctggcagcc tggccctcct ggtgcccact 3780
cccgccagcc cctgcctcga ggactgatac tgcagtact gccgtcagct ccgactgccg 3840
ctgagaaggg ttgatcctgc atctgggttt gtttacagca attcctggac tcgggggiat 3900
tttggtcaca gggigtgttt ggtttagggg gtttgttgt tgggttgttt ttigtgtttt 3960
ggtttttttt aatgacaaatg aagtacact ttgacatttc ctaccctttg aggacttgat 4020
ccttctccag gaagaagggt ctttctgctt actgacttag gcaatacacc aagggcgaga 4080
ttttataatgc acattctgg attttttat acggttttca ttgacactct tcccctctcc 4140
cacctgccac caggcctcac caaagcccac tgccatgggg ccatctgggc catcagaga 4200
ctggagttag atttgggtgt ggagggggag gcgccaaggt ggaggagctt ccactccag 4260
gactgttgat gaaagggaca gattgaggag gaagtgggtc ctgaggctgc agggctggaa 4320
gtccttgccc acttcccact ctccigcccc aatctatcia gtacttccca ggcaaatagg 4380
cccccttgag gctcctgagt gcccicagat ggtcaaaacc cagttttccc tctgggagcc 4440
taaaccaggc tgcacggag gccaggacc ggatcattca ctgtgatacc ctgcccicca 4500
gagggtgcgc tcagagacac gggcaagcat gcccttccc ttccttggag agaaagtgtg 4560
tgatttctct cccacctct tccccccacc agaccttgc tgggcctaaa ggtcttggcc 4620
atggggacgc cctcagtcta gggatctggc cacagactcc ctctgtgaa ccaacacaga 4680
cacccaagca gagcaatcag ttagtgaatt g 4711

```

<210> 27

<211> 1853

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 27

40/271

```

ggcacgaggg tccctgggccc ggacggcgggt gtcccggcgt ggcggggaagc cggcactgga      60
gcgggagcgc actgggcgcg ggaccgggag gcgcaggagc cggacggctc ccgagtcgcc      120
caccigacgc tagaagaagt cttcacttcc caggagagcc aaagcgtgtc tggccctagg      180
tgggaaaaga actggctgtg acctttgccc tgacctgga gggcccagcc ttgggctgaa      240
tggcagcacc cacgcccgcc cgtccgggtgc tgaccacct gctgggtggct ctcttcggca      300
tgggctcctg ggctgcggtc aatgggatct ggggtggagct acctgtgggt gtcaaagagc      360
ttccagaggg ttggagcctc ccctcttacg tctctgtgtc tgtggctctg gggaaccttg      420
gtctgtctgt ggtgaccctc tggaggagggc tggccccagg aaaggacgag caggctccca      480
tccgggtggt gcaggtgctg ggcatgggtgg gcacagccct gctggcctct ctgtggcacc      540
atgtggcccc agtggcagga cagtgtcatt ctgtggcctt cttagcactg gcctttgtgc      600
tggcactggc atgtgtgtcc tcgaatgtca ctttccctgcc cttcttgagc caccitgccac      660
ctcgtctctt acggtcattc ttccctgggtc aaggccttag tgcctgtctg ccctgcgtgc      720
tggccctagt gcagggtgtg ggccgcctcg agtggccgcc agccccatc aacggcaccc      780
ctggcccccc gctcgacttc cttgagcgtt ttcccgccag caccitcttc tgggcactga      840
ctgcccttct ggtcgttca gctgtgtcct tccagggtct tctgtgtctg ttgccgccac      900
caccatctgt acccacaggg gagttaggat caggcctcca ggtgggagcc ccaggagcag      960
aggaagaggt ggaagagtcc tcaccactgc aagagccacc aagccaggca gcaggcacca     1020
ccccigtgcc agaccctaag gcctatcagc ttctatcagc ccgcagtgcc tgccgtgtgg     1080
gccgtgtggc cgccaccaac gcgtgacca atggcgtgtc gccgtccgtg cagagctttt     1140
cctgtcttacc ctacgggcgt ctggccctacc acctggcgtg ggtgtctgggc agtgcgtcca     1200
atcccciggc ctgtcttctg gccatgggtg tgtgtgtcag gtcttggca gggctgggcg     1260
gcctctctct gctgggcgtg ttctgtgggg gctacctgat ggcgctggca gtccgtagcc     1320
cctgcccgcc cctgggtgggc acctcggcgg gggltgtcct cgtgggtgtg tctgtgggtgc     1380
tgtgtcttgg cgtgttctcc tacgtgaagg tggcagccag ctccctgtct catggcgggg     1440
gccggccggc attgtgtgca gccggcgtgg ccatccaggt gggctctctg ctcggcgtct     1500
ttgtatgtt cccccgacc agcatctatc acgtgttcca cagcagaaaag gactgtgcag     1560
acccctgtga ctccgtagcc tgggcagggtg gggacccgc tcccaaacac ctgtcttctc     1620
ctcaatgtct ccacatgcc tgagtgcctg cagcccagga ggcccgacac ccggtacact     1680
cgtggacacc tacacactcc ataggagatc ctggctttcc aggggtgggca agggcaagga     1740
gcaggcttgg agccaggggac cagtgggggc tgtagggtaa gccccigagc ctgggacctt     1800
catgtggttt gcgttaataa acatttgtat ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa      1853

```

<210> 28

<211> 2564

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 28

```

actgttccgc gggcacccggc agcgcagcgt ctccgatagt aagtcgggct gccggccggc      60

```

tcattccccc	agggttaactc	tgagcccccg	gtcccgagct	ccctcgaggc	cgcctaccgg	120
cgtcgggaac	atggatgaga	aatccaacaa	gtcgtcgtc	gcttttggtga	tgctcttccct	180
atttgccgtg	atcgtcctcc	aatacgtgtg	ccccggcaca	gaatgccagc	tccctccgcct	240
gcaggcggtc	agctccccgg	tgccggaccc	gtaccgctcg	gaggatgaga	gtcccgccag	300
gttcgtgccc	cgctacaait	tcacccgcgg	cgacctcctg	cgcaaggtag	acttcgacat	360
caagggcgat	gacctgatcg	tgttccctgca	catccagaag	accggggggca	ccacttttcgg	420
ccgccacttg	gtgcgttaaca	tccagctgga	gcagccgigc	gagtgcgcgcg	tgggtcagaa	480
gaaatgcact	tgccaccggc	cgggtlaagcg	ggaaacctgg	ctcttctcca	ggttctccac	540
gggctggagc	tgcgggttgc	acgccgactg	gaccgagctc	accagctgtg	tgccctccgt	600
ggtggacggc	aagcgcgacg	ccaggctgag	accgtccagg	aacttccact	acatcaccat	660
ccctcgagac	ccagtgtccc	ggtacttgag	tgagtggagg	catgtccaga	gaggggcaac	720
atggaaagca	tccctgcatg	tctgcgatgg	aaggccctcca	acctccgaag	agctgcccag	780
ctgctacact	ggcgtatgact	ggtctggctg	ccccctcaaa	gagtttatgg	actgtcccta	840
caatctagcc	aacaaccgcc	aggtgcgcat	gtctctccgac	ctgaccttgg	taggctgcta	900
caacctctct	gtcatgccig	aaaagcaaag	aaacaaggtc	cttcttgaaa	gtgccaaagtc	960
aaatctgaag	cacatggcgt	tcttcggcct	cactgagttt	cagcggaaga	cccaatatct	1020
gittigagaaa	accttcaaca	igaactttat	tccgccatit	acccagtata	ataccactag	1080
ggcctctagt	gtagagatca	atgaggaaaat	tcaaaagcgt	attgagggac	tgaattttct	1140
ggatatggag	tgttacagct	atgccaaaga	cttttttttg	cagaggtacc	agtttatgag	1200
gcagaaaagag	catcaggagg	ccaggcgaaa	gcgtcaggaa	caacgcaaait	tcttgaaggg	1260
aaggctccit	cagaccatit	tccagagcca	gggtcagggc	cagagccaga	atccgaatca	1320
gaatcagagt	cagaacccaa	atccgaatgc	caatcagaac	ctgactcaga	atctgatgca	1380
gaatctgact	cagagtittga	gccagaagga	gaaccgggaa	agcccgaagc	agaactcagg	1440
caaggagcag	aatgataaca	ccagcaatgg	caccaacgac	tacataggca	gtgtagagaa	1500
atggcgttaa	atggctcaaa	aaggccctga	catactctc	ccaaagcgcc	actgaaaaga	1560
tggcatagct	taaaagatga	aagtgtccaa	acacatccig	cttccctcat	tggggaagtt	1620
ttaaaaaaaaa	gtttagatgt	tgcctttaca	gttgcctttc	aattcagtgt	tatactgtgt	1680
gtaggtaaaa	caaactcica	tatggaattt	aatigtcttt	tgggggttgg	actaaatatg	1740
aaatccgaaa	gccaaaccag	actcaccaga	aatigtctgt	tagatatatt	aagaagtict	1800
taaattagtt	atggagacaa	agtgaataca	taaaatgtga	ccatttaact	tatggctaag	1860
aaatggactt	taaattattc	atgatacact	gttaaaaccc	aatcttggaa	tcaaatattt	1920
tttccagggg	tgagaataag	tataaacata	aagcaactaa	aatgaaacat	aaaacctttt	1980
attttcttct	gattttaaca	aggaatctat	ttaaatagaa	taacaactga	tgggtgaatct	2040
taccgagctg	tagaaaataa	aaaaticctc	tccaaacatg	ggtagtittt	tgtcaaaaata	2100
tgggcttttc	aagaacagga	ctcatatctt	galattttaag	agatgtttta	aattttaaac	2160
ttttcttacc	tcttactgtt	taaaggtttt	acacagggig	tatctcacat	taaacaaaac	2220
accttttttt	caattttctt	tagtttttaat	tgaaaatggt	tgttttttaa	actgataggt	2280

42/271

attgttggaa agcaggatga agcctgagcc agtggaaaag ctgtttacag aaaaaacatt 2340
 ttgtgttatt gctgtgggtg gcatgatttg caaagattaa gtgcattttc tctgtctata 2400
 ctgattattg tatatagagg atgtttataaa tatacatata catttttgcc attatgtaaa 2460
 tcccatgatt tcaactgtaa acatctgtcc attgggtgtag ctttacaac cattcactga 2520
 ttttgtgtaa tttaacaata gatatgaaat aaagttttaa ttac 2564

<210> 29

<211> 2733

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 29

gctttctaag gcggtcgctc cgggaaatcc gggccctagg attgtccact catcccagta 60
 tcagcgagat acggggagat agagttagcg acaacgtgag ccagagctgg agcacgtttg 120
 gtgagagacc agaaagcaat ggaggccgga gaggggaagg agcgcgttcc gaaacaaagg 180
 caagtcctga tattctttgt ttgtctgggc atagctcagg ctagtgtcca gcctaggcac 240
 tattcagtgg ccgaggaaac ggagagtggc tccittgtgg ccaatttgtt aaaagacctg 300
 gggctggaga taggagaact tgctgtgagg ggggccaggg tcgtttccaa aggaaaaaaa 360
 atgcatttgc agttcgatag gcagaccggg gatttgttgt taaatgagaa atggaccgg 420
 gaggagctgt gcggccccac agagccctgt gicctacctt tccagggtgt actagaaaat 480
 cccttgcagt tttttcaggc ggagctacgg attagggacg taaatgatca ttccccagtt 540
 ttcttagaca aagaaatact ttigaaaatt ccagaaagta tcacctctgg aactactttc 600
 ttaatagaac gtgcccagga ctggatgtg ggaaccaaca gtcctcaaaa ttacacaatc 660
 agtcccaatt tccactttca tcttaattta caagacagtc tcgatggcat aatattacca 720
 cagctgggtg tgaacagagc ccggatcgc gaggagcagc ctgagatcag gttaacctc 780
 acagcgctag atggcgggag tccaccagg tccggcacgg cccgggtacg gattgaagtt 840
 gtggacatca atgacaacgt cccagagttt gcaaacgtgc tctatgaggt gcagatcccg 900
 gaggacagcc ccgttggatc ccaggttgcc atcgtctctg ccagggttt agacattgga 960
 actaatggag aaatactta tgcattttcc caagcatctg aagacattcg caaacgttt 1020
 cgattaagtg caaaatcggg agaactgctt ttaagacaga aactggattt cgaatccatc 1080
 cagacataca cagtaaata tccaggcgaca gatgggtggg gcctatctgg aacttgtgtg 1140
 gtatttgtcc aagigatgga ttigaatgac aatcctccgg aactaactat gtcgacactt 1200
 atcaatcaga tcccagaaaa ctgtcaggac accctcattg ctgtattcag cgtttcagat 1260
 cctgactccg gagacaacgg aaggatgggt tgcctcatcc aagatgatct tcttttttc 1320
 ttgaaacctt ctgttgagaa cttttacact ctggigataa gcacggccct ggaccgggag 1380
 accgatccg aataacaacat caccatcacc gtcaccgact tcgggacacc caggctgaaa 1440
 accgagcaca acataaccgt gctggctctc gacgtcaatg acaacgcccc cgccttcacc 1500
 caaacctcct acacctgtt cgtccgcgag aacaacagcc ccgccctgca catcggcagc 1560
 gtcagcgcca cagacagaga ctggggcacc aacgccagg tcacctactc gctgtctgcc 1620

43/271

```

ccccaggacc cgcacctgcc cctcgccctcc ctggtctcca tcaacgcgga caacggccac 1680
ctgttcgctc tccagtcgct ggactacgag gccctgcagg cgttcgagtt ccgcgtgggc 1740
gccgcagacc gcggctcccc ggcggtgagc agcgaggcgc tggtcgcgt gctggtgctg 1800
gacgccaacg acaactcgcc ctctgtgctg taccgcgtgc agaacggctc cgcgccctgc 1860
accgagctgg tgcctccggc ggccgagccg ggctacctgg tgaccaaggt ggtggcggtg 1920
gacggcgact cgggccagaa cgcctggctg tcgtaccagc tgctcaaggc cacggagccc 1980
gggctgttcg gcgtgtgggc gcacaatggc gaggtgcgca ccgccaggct gctgaggag 2040
cgcgacgctg ccaagcagag gctgggtggg ctggtcaagg acaatggcga gcctccgcgc 2100
tcggccaccg ccacgctgca cgtgctcctg gtggacggct tctcccagcc ctacctgctg 2160
ctcccgaggc cggcaccggc ccaggcccag gccgactgc tcaccgtcta cctgggtggg 2220
gcgttggcct cgggtgtctt gctcttcctc ttctcggtgc tctgttctgt ggcggtgcgg 2280
ctgtgcagga ggagcagggc ggctcgggtg ggtcgtgct cggtgccga gggccccctt 2340
ccagggcaga tggtaggact gagcggcacc gggaccctgt ccagagcta ccagtacgag 2400
gtgtgtctga ctggaggctc cgggacaaat gagttcaagt tctgaagcc aattatcccc 2460
aacitcgtt ctcagggtgc agagagggtt agcgaggcaa atcccagttt caggaagagc 2520
tttgaattca ctttaagtgt aataaggatc tactgaggct agtctcgttt aatttgtgga 2580
aagtcctttt ttactgcctt gccattgga ggtgtctcct ttatttagaa agtaaccatc 2640
ttattccaat tctatgatg ttactggtat ttataaatgt atgagttttt ttgcggtata 2700
ataaatgtaa attttctttg tattctaaaa aaa 2733

```

<210> 30

<211> 1007

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 30

```

cgggaagcgc acgctggagc tgcgggggta ccatgggaac cgaaccgccg cgccctgccc 60
aggacagtta cacttagagg ccttcatcat catgatgita agctgcctct tcttctgaa 120
ggcacttctt gctcttgggt ctctggaatc ctggataact gcaggagaac atgcaaaaga 180
gggagaaatgc cctccccata agaaccatg caaagagctg tgccagggtg atgaattgtg 240
tccggctgaa cagaagtgct gcaccacagg ctgtggtcgg atctgccgag acattcctaa 300
ggggaggaaa agagattgcc ctagggttat tcggaaacaa tctgtttiga aaaggtgcat 360
cactgatgag acatgtccag gtgtaaagaa atgtgcacg cttaggtgca acaagagctg 420
tgiagtccca atctctaaac agaagctggc agagtittgt ggtgaatgtc ccgctgacct 480
ccttccgtgt gaggagctgt gtgatgggga tgcattcgtt cccagggggc ataaatgtgt 540
cagcaccggc tggggccgca cctgcctcgg agacattgag ggagggcggg gcggtgattg 600
tccaaaagtt ctgggtgggc tgtgcatgtg tggctgtgtg atggatgaga attgtcaagc 660
tggagaaaaa igtgtcaagt caggctgtgg ccgttctgt gtcccaccag tcttgcctcc 720
aaaactgacc atgaacccca actggactgt gaggtctgat tccgaattag agatcccggt 780

```

44/271

gccctagctg igctgattig tctggagctt ctttgglaat tctggaagct tttcctggca 840
 gtaagagag ggtgacatcc tggggcttgt gacatttcca ggggcactca tggccctctc 900
 tgccttgctt ctccctccigc cgctgaccag agcatgggaa atagccctgg attgggtagt 960
 ggggtgtgtg igcttctctt tcccgataaa ggctggigtct gacctct 1007

<210> 31

<211> 4720

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 31

gcgagaccia gcaggcccgg ggctgggcgt gccctcgctt gccacgctgc gcgctgccct 60
 cagccggggcc gctggggccg tgcagtgcac cgggcacgcc gcgccaggct gggggcaggc 120
 accgagccctc cgiggagggt cccgaggcag ctctcgctgc tgcacctggc tccagccctc 180
 accigccgca gccctagctg agcagccgcc gccactgggc gccccccgct cccacttctg 240
 ccagcgcccg ctccctcggt cggcccgggg tagttttag ggacgcagct ctccacgtgc 300
 gcgactgcga ggctggacgc tacgggctcc tggaaaggag acaccagcat ttgccacaat 360
 gctgtcatcc actgacctta catttgcttc ctgggagctt gtggtccgct ttgacctacc 420
 caatgaagag cagcagaaag acgtcacact gagagiatct ggagaccttc atgttggagg 480
 agtgaatgctc aagttagtag aacagatcaa tataatccaa gactggctcag actttgctct 540
 ttgggtgggaa cagaagcatt gctggcttct gaaaaccac tggaccttg acaaataagg 600
 ggtccaggca gatgcaaagc ttctcttcac cctcagcat aaaatgctgc gccttcgtct 660
 gccgaatttg aagatggtga ggttgcgagt cagcttctca gctgtggttt tttaaagctgt 720
 cagtgaatc tgcaaaatcc tgaatattag aagatcagaa gagctttcct tgttaaagcc 780
 gtctgggtgac tattttaaga agaagaagaa aaaagacaaa aataataagg aaccataat 840
 tgaagataat ctaaacctgg agagtctcc aacagcttca ggttcacag taagtccctgg 900
 ttatatacagt aaaacctga cccctatata tgaccccatc aatggaacac cagcatcatc 960
 cacatgact tggttcagtg acagcccttt gacggaacaa aactgcagca tcctcgcat 1020
 cagccaaccc ccccgatccc cagaagcact tgcggatatg taccagctc ggtctctggt 1080
 tgataaagcc aagctcaatg caggttggct agactcctca cgctccctta tggacaagg 1140
 catccaagag gatgagcagc tgcctttacg atttaaataat tattctttct tgcacttgaa 1200
 tcctaaatat gatgctgtcc gaataaacca actctatgag caagccagggt gggccattct 1260
 cttagaagaa attgattgca cagaggaaga aatgttgatc ttgagctc tacagtacca 1320
 cattagcaaa ctgtcgttgt ctgtgaaac acaggatttt gcaggcgagt ccgaggttga 1380
 tgaaatagaa gcggcgcttt cttaatttga agtaacccta gaagggtgaa aagcggacag 1440
 ccttttggag gacattactg atatccctaa acttgcagat aatctcaaat tatttaggcc 1500
 caagaagtta ctacaaaaag ctttcaaaca atatgtggtt atctttaaag acacatccat 1560
 agcatacttt aaaaataagg aacttgaaca aggagaacca ctagaaaaac taaatcttag 1620
 aggcctcgaa gttgtgcccc atgtaaatgt agcaggaaga aaatttggaa tcaagttact 1680

aatccctgtt gccgatggta tgaatgaaat gtatttgaga tgtgaccatg agaatcaata	1740
cgcccaatgg atggctgcct gcatgttggc atcgaagggc aaaaccaatgg cagacagctc	1800
ciaccagcca gaggtcctca acatccttcc atttctgagg atgaaaaaca ggaactctgc	1860
atctcaggig gcttccagtc tcgaaaacat ggatatgaac ccagaatgtt ttgigtacc	1920
acgggtgtgca aagaaacaca aatccaaaca gctggccgcc cggatccctgg aggcgcacca	1980
gaacgtggcc cagatgcccc tggtcgaagc caagctgcgg ttcattccagg cgtggcagtc	2040
actgcctgag ttggcctca cctactacct tgtcagattt aaaggaagca aaaaagaiga	2100
cattctggga gtttcatata acaggttgat taaaattgat gcagccaccg ggattccagt	2160
gacaacatgg agattcaca ataatcaaca gtggaatgia aactgggaaa cccggcaggt	2220
ggtcacagag tttagacaaa acgtctttac tgccttacc tgcctgagtg cagattgcaa	2280
gattgtgcac gattacattg gcggctacat ttcttgttcc acccgctcca aggaccagaa	2340
tgaaacactc gatgaggact tgttccacaa atigaccggc ggtcaggatt gaaacaagca	2400
cgcgtgctcg gctcacacca acaaggcaag ccaaaggcgc ccctccccag agggatccct	2460
aacgtgcccc gcatgtagat tctggactaa cagacaacat acattcaccg ctggtcacc	2520
agatccicat tcaaaccac tgcctggcaca tccctttcct tactttgcc tgtgctacca	2580
gccacggaag gagccctctt tgtttttct ataaaatggg taggcaggag aaaagcaggt	2640
gccccaaagt tgcctaaagg cccagcatgt ggttacagtt ctctgacttg cagaacctgc	2700
cagggtgatg gctacaagtt atcctcgtgc tgatctgtct cattactaag tcaatggaga	2760
agacagaaag gtaaaaaatca cgtgtagcaa gaacaactct tatttcacaa actcaggtat	2820
gaaacgaaac gccgttcctt catggaactg cttttagctc ctgtcttttc aaaatggcag	2880
aggagattcc tacacacact tttccctgg aggccaaaggt ctaggggtag aaaggggagg	2940
ggtggggcta ccaggtagca gttgacaacc caaggtcaga ggagtggccc tcagtgtcat	3000
ctgtccacag tgataacctg caagatgacc actgaccac atctgggtctt agtcattggt	3060
ctctcagat ttctggggcc acctgcaagc cccattccat tcctacagat ctctcagcca	3120
cctgtaagtc ctttgtgaag atgtgggtga cacaggggga caggaaaacc cttttctcaa	3180
cccagatcca tgtctccact gcttctactc tgggttggga tttaggaaga caggcacagt	3240
cctctctgtt catagaaaca cctgccagt tcaaggattc cagtcagggtg tctatcccaa	3300
ctggicaggg agagaagggc agaccattc tcaaagacca ccatgtccaa ggtctgacag	3360
ctccccactg gctgccccca caggggcttt aggcctggtct gggctcatggg gaagcgtccc	3420
tcttatcgct ggtctgtgtt ctcttggtt tggatatctat gttgggtacga ctcttgccct	3480
tttatctaaa ggactttggc ttttgtaaat cacaagccaa taatagactt ttttctcccc	3540
ctctgttttt tgcgtgtgca tctctgcctt gagactgcct tgagacagtg cttgccttga	3600
gagagtgagc caattaacag ctgcctgaat tgtcattttc cattttgggtt tgttagaggt	3660
gggaggggtg ggttttgaga aggtcaaaag caataccaga agtaaaggga aatatcagac	3720
aatattttat tattttttca tagatgttct gccacacaaa gaacttgggg tgtaaggata	3780
aggcaaaagc tccaatccca tttttcagtt ctcttaggat gcacccctca gggagcctgg	3840
ccagagticc gaggtctgtg agcgtcagct gttgctttat ttccatcaa agccctctga	3900

gaagtigagac ctcagcaatt ccgggagcca catagagaca gacttggcaa gggaccccct 3960
 ggctctgagc cagtagctgc catctggaaa ttcctctttt agcctctcct tagagggtgaa 4020
 tgtgaatgaa gccctcccagg caccgcgtga attctgagg ccttgcttaa agctcagaag 4080
 tggtttaggc atttggaaaa tctggttcac atcataaaga acttgatttg aaatgttttc 4140
 tatagaaaca agtgctaagt gtaccgtatt atacttgatg ttggtcattt ctcagtccta 4200
 tttctcagtt ctattatttt agaacctagt cagttcttta agattataac tggtectaca 4260
 ttaaaataat gcctctcgat gtcagatttt acctgtttgc tgcctgagaac atctctgcct 4320
 aatttaccaa agccagacct tcagttcaac atgcttcctt agcttttcat agttgtctga 4380
 catttccatg aaaacaaaagg aaccaacttt gttttaacca aactttgttt gggttacagtt 4440
 ttcaggggag cgtttcttcc atgacacaca gcaacatccc aaagaaataa acaagtgta 4500
 caaaaaaaaa aaaaaacaaa cctaaatgct actgttccaa agagcaactt gatggttttt 4560
 ttttaatactg agtgcaaaag gtcacccaaa ttcctatgat gaaattttta attaatgggc 4620
 acctttcaac atcatttgct tccttatcta cagttgattc agaaatctgc attttttatt 4680
 cttttatatg acttttaagt aaaagattta tatggatttg 4720

<210> 32

<211> 4266

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 32

agagtttcag ttttggcagc agcgtccagt gccctgccag tagctcctag agaggcaggg 60
 gttaccaact ggccagcagg ctgtgtccct gaagtcagat caacgggaga gaaggaagtg 120
 gctaaaacat tgcacaggag aagtcggcct gagtgggtgcg gcgctcggga cccaccagca 180
 atgtgtctct tctgtctcac ctgctgtctg gcggcttcc cagccatctc cacgaagagt 240
 cccatatttg gtcccagga ggtagaagt gtggaaggta actcagtgc catcacgtgc 300
 tactaccac ccacctctgt caaccggcac acccggaagt actgggtgccg gcagggagct 360
 agaggtaggt gcataacctt catctcctcg gagggctacg tctccagcaa atatgcaggc 420
 agggctaacc tcaccaactt cccggagaac ggcacatttg tggtagaat tgcacagctg 480
 agccaggatg actccgggag ctacaagtgt ggccctgggca tcaatagccg aggcctgtcc 540
 ttgatgtca gcctggaggt cagccagggt cctgggctcc taaatgacac taaagtctac 600
 acagtggacc tgggcagAAC ggtgaccatc aactgccctt tcaagactga gaatgtctaa 660
 aagaggaagt ccttgtacaa gcagataggc ctgtaccctg tgcctggcat cgactccagt 720
 ggttatgtaa atcccaacta tacaggaaga atacgccttg atattcaggg tactggccag 780
 ttactgttca gcgttgtcat caaccaactc aggctcagcg atgtgggca gtatctctgc 840
 caggctgggg atgattccaa tagtaataag aagaatgctg acctccaagt gctaaagccc 900
 gagcccagc tggtttatga agacctgagg ggctcagtga ccttccactg tgcctggggc 960
 cctgaggttg caaacgtggc caaatctctg tgccgacaga gcagtgggga aaactgtgac 1020
 gtggtcgtca acacctggg gaagagggcc ccagccttg agggcaggat cctgtctaac 1080

ccccaggaca	aggatggctc	attcagigtg	gtgatcacag	gcctgaggaa	ggaggatgca	1140
gggcgctacc	tgtgtggagc	ccattcggat	ggtcagctgc	aggaaggctc	gcctatccag	1200
gcctggcaac	tcttcgtcaa	tgaggagtc	acgattcccc	gcagccccac	tgtggtgaag	1260
ggggtggcag	gaggctctgt	ggccgtgctc	tgcccctaca	accgtaagga	aagcaaaagc	1320
atcaagtact	ggtgtctctg	ggaagggggc	cagaatggcc	gctgccccct	gctgggtggac	1380
agcgaggggt	gggttaaggc	ccagtlacgag	ggccgcctct	ccctgctgga	ggagccaggc	1440
aacggcacct	tcactgtcat	cctcaaccag	ctcaccagcc	gggacgccgg	cttctactgg	1500
tgtctgacca	acggcgatac	tctctggagg	accaccgtgg	agatcaagat	tatcgaagga	1560
gaaccaaacc	tcaaggtacc	agggaaatgtc	acggctgtgc	tgggagagac	tctcaaggtc	1620
ccctgtcact	tccatgcaa	attctcctcg	tacgagaaat	actgggtgcaa	gtggaataac	1680
acgggctgcc	aggccctgcc	cagccaagac	gaaggcccca	gcaaggcctt	cgtgaactgt	1740
gacgagaaca	gccggcttgt	ctccctgacc	ctgaacctgg	tgaccagggc	tgatgagggc	1800
tggctactgt	gtggagtga	gcagggccac	tctataggag	agactgcagc	cgtctatgtg	1860
gcagttgaag	agaggaaggc	agcggggctc	cgcgatgtca	gcctagcgaa	ggcagacgct	1920
gtcctgatg	agaaggtgct	agactctggt	tttcgggaga	ttgagaacaa	agccattcag	1980
gatcccaggc	tttttgca	ggaaaaggcg	gtggcagata	caagagatca	agccgatggg	2040
agcagagcat	ctgtggattc	cggcagctct	gaggaacaag	gtggaagctc	cagagcgctg	2100
gtctccacce	tgggtgcccc	gggcctgggtg	ctggcagttg	gagccgtggc	tgtgggggtg	2160
gccagagccc	ggcacaggaa	gaacgtcgac	cgagtttcaa	tcagaagcta	caggacagac	2220
attagcatgt	cagacttcga	gaactccagg	gaatttggag	ccaatgacaa	catgggagcc	2280
tcttcgatca	ctcaggagac	atccctcgga	ggaaaagaag	agtittgttg	caccactgag	2340
agcaccacag	agaccaaaga	acccaagaag	gcaaaaaggt	catccaagga	ggaagccgag	2400
atggcctaca	aagacttcct	gtccagttcc	agcaccgtgg	ccgccgaggc	ccaggacggc	2460
ccccaggaag	cctagacggt	gtcgccgcct	gtcccttgca	cccatgacaa	tcaccttcag	2520
aatcatgtcg	atcctggggc	cctcagctcc	tggggacccc	actccctgct	ctaacacctg	2580
cctaggtttt	tcctactgtc	ctcagaggcg	tgttggctcc	ctcctcagtg	acatcaaagc	2640
ctggccta	tgttcctatt	ggggatgagg	gtggcatgag	gaggteccac	tigcaacttc	2700
tttctgttga	gagaacctca	ggtacggaga	agaatagagg	tccicatggg	tccttgaag	2760
gaagagggac	caggttggga	gagctgattg	cagaaaggag	agacgtgcag	cgccccctctg	2820
cacccttacc	atgggatgtc	aacagaattt	tccctccac	tccatccctc	cctcccgctc	2880
ttccctcttt	cttctttcct	tccatcaaaa	gaigtatttg	aaticatact	agaattcagg	2940
tgccttgcta	gatgctgtga	caggtatgcc	accaacactg	ctcacagcct	tcttgaggac	3000
accagtga	gaagccacag	ctcttcttgg	cgtatttata	ctcactgagt	cttaactttt	3060
caccaggggt	gtcacctct	gcccctattg	ggagagggtca	taaaatgtct	cgagtcctaa	3120
ggccttaggg	gtcatgtatg	atgagcatac	acacaggtaa	ttataaaccc	acattcttac	3180
catttcacac	ataagaaaat	tgaggtttgg	aagagtgaag	cgtttttctt	tttctttttt	3240
ttttttgaga	cggagtctct	cactgtcgcc	caggctggag	tgcagtggcg	caatctcggc	3300

tcaactgcaac ctccgccctcc cagggttgaca ccattctcct gcctcaccct cccaagtagc 3360
 tgggactaca ggcgcctgcc agcacgcctg gctaattttt tgtattttta gtagagacag 3420
 gggttcaccg tgttagccag gatggctcgc atctcctgac ctctgatcc gcctgcctct 3480
 gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg agccaccgcg tccggcctct tttttcttt 3540
 tctttttttt gagacaaagt ctacatgtgt caccagact ggaatgcagt gacacaatct 3600
 cggctcactg aaacctctgc ctccagggtt caagctattc tcatgcctca gcctctcaag 3660
 tagctgggac tacagatgtg ggccaccatg tctggctaatt tttttttttt tttttttttt 3720
 tttgtagaga cagggtttcg ccatgttgac gagactggtc tcgaactcct ggctcaagt 3780
 gatctgccgc ctacagctct caaagtactg ggattatata ggcatgagcc actgagcctg 3840
 gccctgaagc gtttttctca aaggccctca gtgagataaa ttagatttgg catctcctgt 3900
 cctggggccag ggatctctct acaagagccc ctgccctctt gttggaggca cagtittaga 3960
 ataaggagga ggagggagaa gagaaaatgt aaaggaggga gatctttccc aggccgcacc 4020
 atttctgtca ctacatgga cccaagataa aagaatggcc aaacctcac aaccttgat 4080
 gtttgaagag ttccaagttg aagggaacaa aagaagtgtt tgatggtgcc agagaggggc 4140
 tgctctccag aaagctaaaa tttaatttct tttttcctct gagttctgta ctcaaccag 4200
 cctacaagct ggcacttgct aacaaatcag aaataigaca attaatgatt aaagactgtg 4260
 attgcc 4266

<210> 33

<211> 2618

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 33

atgaagcacc tgaagcgggtg gtggctggcc ggcggcggcc tcctgcacct caccctcctg 60
 ctgagcttgg cggggctccg cgtagacctt gatctttacc tgctgtgcc gccgcccacc 120
 ctgctgcagg acgagctgct gtccctgggc ggcccggcca gctccgccta cgcgctcagc 180
 cctttctcgg cctcgggagg gtggggggcg gcggggccact tgcaccccaa gggccgggag 240
 ctggaccttg ccgcgccgcc cgagggccag ctgctccggg aggtgcgcgc gctcggggtc 300
 cctttcgtcc ctgcaccag cgtggatgca tggctgggtg acagcgtggc tgccggggagc 360
 gcggacgagg cccacgggct gctcggcgcc gccgccgct cgtccaccgg aggagccggc 420
 gccagcgtgg acggcggcag ccaggctgtg cagggggggcg gcggggaccc ccgagcggct 480
 cggagtggcc ccttggacgc cggggaagag gagaaggcac ccgcggaacc gacggctcag 540
 gtgccggacg ctggcggatg tgcgagcgag gagaatgggg tactaagaga aaagcacgaa 600
 gctgtggatc atagtccca gcatgaggaa aatgaagaaa ggggtgtcagc ccagaaggag 660
 aactcacttc agcagaatga tgaatgatga aacaaaatag cagagaaacc tgactgggag 720
 gcagaaaaga ccactgaatc tagaaatgag agacatctga atgggacaga tacttttttc 780
 tctctggaag acttattcca gtgtctttca tcacagcctg aaaattcact ggagggcattc 840
 tcattgggag atattcctct tccaggcagt atcagtgatg gcatgaattc ttcagcacat 900

```

tatcatgtaa acttcagcca ggctataagt caggatgtga atcttcatga ggccatcttg 960
ctttgtccca acaatacatt tagaagagat ccaacagcaa ggacttcaca gtcacaagaa 1020
ccatttctgc agttaaatc tcataccacc aatccigagc aaacccttcc tggaaactaat 1080
ttgacaggat ttctttcacc ggttgacaat cataigagga atctaacaag ccaagacctt 1140
ctgtatgacc ttgacataaa tatatttgat gagataaact taatgtcatt ggccacagaa 1200
gacaactttg atccaatcga tgtttctcag ctttttgatg aaccagattc tgattctggc 1260
ctttcttttag attcaagtca caataatacc tctgtcatca agtctaattc ctctcactct 1320
gtgtgtgatg aagggtgctat aggttattgc actgaccatg aatctagttc ccatcatgac 1380
ttagaagggtg ctgtagggtg ctactacca gaaccagta agctttgtca ctgggatcaa 1440
agtgattctg atttccatgg agatcttaca ttcaacacg tatttcataa ccacacttac 1500
cacttacagc caactgcacc agaattctact tctgaacctt ttccgtggcc tgggaagtca 1560
cagaagataa ggagtagata ccttgaagac acagatagaa actigagccg tgatgaacag 1620
cgtgctaaag ctttgcatat ccttttttct gtagatgaaa ttgtcggcat gccgtttgat 1680
tctttcaata gcatgttaag tagatattat ctgacagacc tacaagtcct acttatccgt 1740
gacatcagac gaagagggaa aaataaagtt gctgcgcaga actgtcgtaa acgcaaattg 1800
gacataaatt tgaatttaga agatgatgta tgiaacttgc aagcaaagaa ggaaactctt 1860
aagagagagc aagcacaatg taacaaagct attaacataa tgaaacagaa actgcatgac 1920
ctttatcatg atattttttag tagattaaga gatgaccaag gtaggccagt caatcccaac 1980
cactatgctc tccagtgtag ccatgatgga agtatcttga tagtacccaa agaactgggtg 2040
gcctcaggcc acaaaaagga aacccaaaag ggaaagagaa agtgagaaga aactgaagat 2100
ggactctatt atgtgaagta gtaatgttca gaaactgatt atttggatca gaaaccattg 2160
aaactgcttc aagaattgta tctttaagta ctgctacttg aataactcag ttaacgctgt 2220
tttgaagctt acatggacaa atgttttaga ctcaagatc acacttgttg gcaatctggg 2280
ggagccacaa cttttcatga agtgcattgt atacaaaatt catagttagt tccaaagaat 2340
aggttaacat gaaaaccag taagacttcc catcttggca gccatccitt ttaagagtaa 2400
gttggttact tcaaaaagag caaacacttg ggatcaaatt attttaagag gtatttcagt 2460
tttaaatgca aaatagcctt attttcattt agtttgttag cactatagtg agcttttcaa 2520
acactatttt aatctttata tttaacttat aaattttgct ttctatggaa ataaattttg 2580
tatttgtatt aaaaattaac ttttcccttt tatacaga 2618

```

<210> 34

<211> 799

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 34

```

gtgcaatggc tagtactaig tgtcaacttg tctaggctat actgctcagc tgtgtgggtca 60
aacagtagtc tagatgttgc tgtgaaggta tttttagat gtgatcaaca tttaaatca 120
gttgatttta agtaaagcag tttaacttcc aataigtgga tgggcctcat ccaattagtt 180

```

gaaggigtta agagaaaaga ccaaggtttc ctggaaaagg aattctacca caagactaac 240
 ataaaaatgc actgtgagtt tcatgccctgc tggcctgcct tcactgtcct gggggaggct 300
 tggagagacc aggtggactg gagtatactg ttgagagacg ctggctctggt gaagatgtcc 360
 aggaaaccac gagcctccag cccattgtcc aacaaccacc caccaacacc aaagagggttc 420
 ccaagacaac tcggaaggga aaagggaccc atcgaggaag ttccaggaac aaaaggctct 480
 ccataaaaga ccgccgcttc aaaaaaacct gaggaatgga gtgggccaac actatccagc 540
 cactctgacc agccgaacga ggaactcaat caaaatgagc catagcggga ccacaagggc 600
 aaggagacca ccactttctc cagtctcttt tcggacagcc agtaattccc gggcaaggcc 660
 agagacttca agtctatctg aaaagtctcc agaggctctaa cccagataa atagccaaca 720
 ggggttagag tacgttttac accccaaagg gtaigcccca tgtgaggga ataaaatgaa 780
 catgttgtaa aaaaaaaaaa 799

<210> 35

<211> 2050

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 35

tctagaggat ccgccaagag gtagcaagaa acagtatcca cagtggactc cggggctcct 60
 acagacttgg cacagcttcc tacagtcttg aaacagccct gtgtgtctgt catggccagt 120
 gggcagtttg tgaacaaact gcaagaggaa gtagcttgcc ccatctgcct ggacattctg 180
 cagaaacctg tcaccatcga ctgtgggcac aatttctgcc tcaaatgcat cactcagatt 240
 ggggaaacat catgtggatt ttcaaatgt cccctctgca aaacttccgt aagaagagac 300
 gcaatcaggt tcaactcgct gtgcggaat ctgggtggaga aaatccaagc tctacaagcc 360
 tctgagggtc agtccaaaag gaaagaggct acatgcccgga ggcaccagga gatgttccac 420
 tatttctgcg aggaatgatg gaagttcctc tgttttgtgt gtcgtgaatc caaggaccac 480
 aaatcccata atgtcagctt gatcgaagaa gctgcccgga attatcaggg gcagattcaa 540
 gagcagatcc aagtcttgca gcaaaaggag aaggagacag tacaagtga ggcacaaggt 600
 gtacacaggg tcgatgtctt cacggaccag gtagaacatg agaagcaaag gatcctcaca 660
 gaatttgaac tcctgcatca agtcctagag gaggagaaga atttctgct atcacggatt 720
 tacitggctgg gtcatgaggg aacggaagcg gggaaacact atgttgctc cactgagcca 780
 cagttgaacg atctcaagaa gctcgttgat tccctgaaga ccaagcagaa catgccaccc 840
 aggcagctgc tggaggatat caaagtcgtc ttgtgcagaa gtgaagagtt tcagtttctc 900
 aaccaacccc ctgttctctt ggaactggag aaaaaactca gtgaagcaaa atcaagacac 960
 gactccatca caggggagcct gaaaaaatc aaagaccaac tccaggctga taggaaaaaa 1020
 gatgaaaaca gattcttcaa aagcatgaat aaaaatgaca tgaagagctg gggcttgta 1080
 cagaaaaata atcataaaat gaacaaaacc tcagagcccc ggatcatctc tgcaggcggc 1140
 agaactacat cggggccacc aaatcaccac tcttcagccc catcccactc cctgtttcgg 1200
 gcctcgtctg ctgggaaagt cacttttcca gtatgtctcc tggccctta tgaatgagatt 1260

tctgggtcaag gagcgagctc tcaggatacg aagacatttg acgttgcgct gtccgaggag 1320
 ctccatgcgg cactgagtga gtggctgaca gcgatccggg ctctggttttg tgaggttcct 1380
 tcaagctaag ccagctcaga gaacacgggg agcgggtggg ctacacggac ttcggagcat 1440
 agagtggcgc tgagtgagtg gctgagaccg accacggttc ttgacttagt ggaattgggt 1500
 cgaaggagtg gagaatggga gggctcgggc tactgagagt ggagatgggg gcgggggtgg 1560
 tggatgaagag agttggagaa ggaatggacg aattcttgag caaaaggagg ggaagagaca 1620
 atctccagcc acccgcccca cgcttgactt cttatcactt tggctgtggt gccgcctagt 1680
 ggaaaaagga agtccctgca gcagtcctcg cactctttta gcagctgitt accgaaggca 1740
 ccagttcagc caggagtga atccggagag gagcaacgcc agcctgggtc acagttccatc 1800
 aaaccccatg agcccagca ctctcgctct tcttacatt cccacgtccc cttctctcc 1860
 caacccctca tatcagcaag ggaaattaat taatgagatt tgataaatca gtagatagaa 1920
 tgaggtcccc attctgaaat atttagcaga ctggaaccac cacgcaagcc tctgtagggg 1980
 gtggatggag acacttctaa cttaataaa ctgcgactga acgtggaaaa aaaaaaaaaa 2040
 aaaaaaaaaa 2050

<210> 36

<211> 1537

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 36

agttctgtgg agcagcgggt gccggctagg atgggctctc tggggtctga ctctgcccc 60
 tttctctctc tgcitgggagg gtggggctct taggagctct gcaggcccca gcacccgcag 120
 agcagacact gcgatgacaa cggacgacac agaagtgcgc gctatgactc tagcaccggg 180
 ccacgcgct ctggaaactc aaacgtgag cgctgagacc tctcttaggg cctcaacccc 240
 agccggcccc attccagaag cagagaccag gggagccaag agaatttccc ctgcaagaga 300
 gaccaggagt ttacaaaaa catctcccaa ctcatgggt ctgatcgcca cctccgtgga 360
 gacatcagcc gccagtggca gccccgaggg agctggaatg accacagttc agaccatcac 420
 aggcagtgat cccagggaag ccatctttga caccctttgc accgatgaca tctctgaaga 480
 ggcaaagaca ctacaaatgg acatattgac attggctcac accctcacag aagctaaggg 540
 cctgtcttca gagagcagcg cctcttccga cggcccccat ccagtcatca ccccgtcacg 600
 ggcttcagag agcagcgctt ctctcgacgg cctccatcca gtcacaccc cgtcacgggc 660
 ctgagagagc agcgctctt ccgacggcct ccatccagtc atcacccgt caggggctc 720
 agagagcagc gctcttccg acggcccca tccagtcac accccctcat ggtccccggg 780
 atctgacgtc actctctctg ctgaagccct ggtgactgtc acaaacatcg aggttatata 840
 ttgcagcatc acagaaatag aaacaacgac ttccagcatc cctggggcct cagacacaga 900
 tctcateccc acggaagggg tgaaggctc gtccacctcc gatccaccag ctctgctga 960
 ctccactaac acaaaaccac acatcactga ggtcacagcc tctgccgaga cctgtccac 1020
 agccggcacc acagagtcag ctgcacctga tgccacgatt gggacccac tccccaccaa 1080

52/271

cagcaccata gaaagagaag tgacagcacc cggggccacg accctcagtg gagctctggc 1140
 cacaggaat cccctggaag aaacctcagc cctctctgtt gagacaccaa gttacgtcaa 1200
 agtctcagga gcagctccgg tctccataga ggctgggtca gcagtgggca aaacaacttc 1260
 ctttgctggg agctctgctt cctcctacag ccccttgga gcccgcctca agaacttcac 1320
 ccttcagag acactgacca cggacatcgc aaccaagggg ccttccccca ccagcagggc 1380
 cctcttctt tctgtccctc cgactacaac caacagcagc tgaaggacga acagcatctt 1440
 agccaagacc acaacctcag cgaagaccac gatgaagccc ccaacagcca cgcaccacac 1500
 tgctcggacg aggccgacca cagacatgag tgcaggt 1537

<210> 37

<211> 777

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 37

ggcccccttgt ctgcagagat ggctcccaat gcttccctgcc tctgtgtgca tgtccgttcc 60
 gaggaatggg atttaatgac ctttgatgcc aaccataatg acagcgtgaa aaaaatcaaa 120
 gaacatgtcc ggtctaagac caaggttctt gtgcaggacc aggttcttct gctgggctcc 180
 aagatcttaa agccacggag aagcctctca tcttaatggca ttgacaaaga gaagaccatc 240
 caccitacc tgaagtggt gaagcccagt gatgaggagc tgcccttgtt tcttgtggag 300
 tcaggtgatg aggcaaagag gcacctctc caggctcgaa ggtccagctc agtggcacia 360
 gtgaaagcaa tgatcgagac taagacgggt ataaccctg agaccagat tgtgacttgc 420
 aatggaaaga gactggaaga tgggaagatg atggcagatt acggcatcag aaagggcaac 480
 ttactcttcc tggcatctta ttgtattgga gggtagaccac cctggggatg ggggtgttggc 540
 aggggtcaaa aagcttattt cttttaatct ctactcaac gaacacatct tctgatgatt 600
 tcccaaaatt aatgagaatg agatgagtag agtaagattt gggtaggatg ggtaggatga 660
 agtatattgc ccaactctat gtttcttga ttctaacaca attaatlaag tgacatgatt 720
 ttactaatg tattactgag actagtaaata aaatttttaa ggcaaaatag agcattc 777

<210> 38

<211> 4231

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 38

ggaaaagagg gcaccagcc ctccccctc cctcactctc ccatcccagt aaaccttgcc 60
 aaattggaat cctggactta atttaggaga aaggccctgt aaccaagata ctgactgaac 120
 atggctggcg gactcaggct ggggtctgca gtgcagcatt aatgggccgc tgacatgaat 180
 atggagtagt ttctcttagc aaagagtggt ttccagcttc ttaaagcttg acaagaaccg 240
 gataggggga acctacaaga agaccatcta taaagaatac aaggatgact catacacaga 300
 tgaagtggcc cagcctgcct ggttgggctt cctggggcca gtgttgcagg ctgaagtggg 360

ggatgtcatt	cttattcacc	tgaagaattt	tgccactcgt	ccctatacca	tccaccctca	420
tgggtcttc	tacgagaagg	actctgaagg	tccctatac	ccagatggct	ctctctgggcc	480
actgaaagct	gatgactctg	ttccccggg	gggcagccat	atctacaact	ggaccattcc	540
agaaggccat	gcaccaccg	atgctgaccc	agcgtgcctc	acctggatct	accattctca	600
tgtagatgct	ccacgagaca	ttgcaactgg	cctaattggg	ctctctatca	cctgtaaaag	660
aggagccctg	gatgggaact	cccctcctca	acgccaggat	gtagaccatg	atttcttcc	720
ctctctcagt	giggtagatg	agaacctcag	ctggcatctc	aatgagaaca	ttgccactta	780
ctgctcagat	cctgcttcag	tggacaaaga	agatgagaca	tttcaggaga	gcaataggat	840
gcatgcaatc	aatggccttg	tttttgggaa	tttacctgag	ctgaacatgt	gtgcacagaa	900
acgtgtggcc	tggcacttgt	ttggcatggg	caatgaaatt	gatgtccaca	cagcattttt	960
ccatggacag	atgctgacta	cccgtggaca	ccacactgat	gtggctaaca	tctttccagc	1020
cacctttgtg	actgctgaga	tggtgccctg	ggaacctggg	acctggttaa	ttagctgcc	1080
agtgaacagt	cactttcgag	atggcatgca	ggcactctac	aaggtaagt	cttgctccat	1140
ggccctcct	gtggacctgc	tcacaggcaa	agttcgacag	tacttcattg	aggcccatga	1200
gattcaatgg	gactatggcc	cgatggggca	tgatgggagt	actgggaaga	atttgagaga	1260
gccaggcagt	atctcagata	agtttttcca	gaagagctcc	agccgaattg	ggggcactta	1320
ctggaaagtg	cgatatgaag	cttttcaaga	tgagacattc	caagagaaga	tgcatttgg	1380
ggaagatagg	catcttggaa	tcctggggcc	agtgatccgg	gctgagggtg	gtgacaccat	1440
tcagggtgtc	ttctacaacc	gtgcctccca	gccattcagc	atgcagcccc	atggggctct	1500
ttatgagaaa	gactatgaag	gcactgtgta	caatgatggc	tcatcttacc	ctggcttgg	1560
tgccaagccc	tttgagaaag	taacataacc	ctggacagtc	ccccctcatg	ccggtccac	1620
tgctcaggat	cctgcttgtc	tcacttggat	gtacttctct	gctgcagatc	ccataagaga	1680
cacaaattct	ggcctgggtg	gcccgtctgt	gggtgtcagg	gctgggtgct	tgggtgcaga	1740
tggcaagcag	aaaggggtgg	ataaagaatt	cttctctctc	ttcactgtgt	tggatgagaa	1800
caagagctgg	tacagcaatg	ccaatcaagc	agctgctatg	tiggatttcc	gactgctttc	1860
agaggatatt	gagggcttcc	aagactccaa	tcggatgcat	gccaltaatg	ggtttctgtt	1920
ctctaacctg	cccaggctgg	acatgtgcaa	gggtgacaca	gtggccctgg	acctgctcgg	1980
cctgggcaca	gagactgatg	tgcattggagt	catgttccag	ggcaacacig	tgcagcttca	2040
gggcatgagg	aagggtgcag	ctatgctctt	tctcataacc	tttgicatgg	ccatcatgca	2100
gcctgacaac	cttgggacat	ttgagattta	ttgccaggca	ggcagccatc	gagaagcagg	2160
gatgagggca	atctataatg	tctcccagtg	tcttggccac	caagccaccc	ctcgccaacg	2220
ctaccaagct	gcaagaatct	actatatacat	ggcagaagaa	gtagagtggg	actattgcc	2280
tgaccggagc	tgggaacggg	aatggcaca	ccagctcag	aaggacagti	atggttacat	2340
tttcttgagc	aacaaggatg	ggctcctggg	ttccagatac	aagaaagctg	tattcaggga	2400
atacactgat	ggtacattca	ggatccctcg	gccaaaggact	ggaccagaag	aacacttggg	2460
aatcttgggt	ccacttatca	aaggtaagt	tggtgataic	ctgactgtgg	tattcaagaa	2520
taatgccagc	cgcccctact	ctgtgcatgc	tcatggagtg	ctagaatcia	ctactgtctg	2580

gccactggct gctgagcctg gtgaggtggt cacttatcag tggaacatcc cagagaggtc 2640
 tggccctggg cccaatgact ctgcttgtgt ttcttgatc tattatctg cagtggatcc 2700
 catcaaggac atgtatagtg gcctgggtggg gcccttggct atctgccaaa agggcatcct 2760
 ggagcccat ggaggacgga gtgacatgga tcgggaattt gcattgttgt tcttgatitt 2820
 tgatgaaaat aagtcttgggt atttggagga aaatgtggca acccatgggt cccaggatcc 2880
 aggcagtatt aacctacagg atgaaacttt ctggagagc aataaaatgc atgcaatcaa 2940
 tgggaaactc tatgccaacc ttaggggtct taccatgtac caaggagAAC gagtggcctg 3000
 gtacatgctg gccatgggccc aagatgtgga tctacacacc atccactttc atgcagagag 3060
 ctctctctat cggaatggcg agaactaccg ggcagatgtg gtggatctgt tcccagggac 3120
 ttttgagggt gtggagatgg tggccagcaa ccctgggaca tggctgatgc actgccatgt 3180
 gactgaccat gtccatgctg gcatggagac cctcttact gttttttctc gaacagaaca 3240
 cttaaagccct ctaccgtca tcacaaaga gactgaaaaa gcagtgcctc ccagagacat 3300
 tgaagaaggc aatgtgaaga tgctgggcat gcagatcccc ataaagaatg ttgagatgct 3360
 ggctctgtt ttggttgcca ttagtgtcac cttctgtctc gttgttctgg ctcttgggtg 3420
 agtggtttgg taccaacatc gacagagaaa gctacgacgc aataggaggt ccatcctgga 3480
 tgacagcttc aagcttctgt ctctcaaca gtaacatctg gagcctggag atatcctcag 3540
 gaagcacatc tglagtgcac tcccagcagg ccatggacta gtcactaacc ccacactcaa 3600
 aggggcatgg gtgggtggaga agcagaagga gcaatcaagc ttatctggat atttctttct 3660
 ttattttatt taatggaaa taatatgatt tcacttttct tttagtctct ttgctctacg 3720
 tgggcacctg gcactaaggg agtaccttat tatctacat cgcaaatctc aacagctaca 3780
 ttataatttc ttctgacact tggaagggtat tgaaatttct agaaatgtat cttctcaca 3840
 aagtagagac caagagaaaa actcatigtat tgggtttcta ctctttcaa ggactcagga 3900
 aatttcactt tgaactgagg ccaagtgagc tgtaaagata acccacactt aaactaaagg 3960
 ctaagaatat aggcttgatg ggaaattgaa ggtaggctga gtattgggaa tccaaattga 4020
 attttgattc tcttggcag tgaactactt tgaagaagtg gicaatgggt tgttgcctgc 4080
 atgagcatgt acaacctctg gagctagaag ctccctcagga aagccagttc tccaagtct 4140
 taacctgtgg cactgaaagg aatgttgagt tacccttca tgttttagac agcaaacct 4200
 atccattaaa gtacttgta gaacactgaa a 4231

<210> 39

<211> 6322

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 39

ctgagagcga catgtcccg gcggtcagg cggagcgcc cgtggcgctg ttttctgag 60
 tccggggtgg cctggcagcc ggccgaggac gaggtcggc gggggtgcc cccgtgggtg 120
 tggccgccat gctgggagcc tgggcggttg agggaaaccg cgtggcgctc ctgcgactgc 180
 tgctgtgtct gctgccgccg gcgatccggg gaccgggct cggcggtggc ggcgtggccg 240

gcgcggcggg ggccgggctg cccgagagcg tcatttgggc ggtcaacgcg ggtggagagg	300
cgcatgtgga cgtgcacggg atccacttcc gcaaggaccc ttiggaaggc cgggtgggcc	360
gagccicaga ctaiggcatg aaactgccaa tcctgcgttc caaccctgag gaccagatcc	420
tgtatcaaac tgagcggtag aatgaggaga ctttggcta cgaagtgcc atcaaagagg	480
agggggacta cgtgctggtc ttgaaatttg cagaggctta ctttgcacag tcccagcaaa	540
aggtatttga tgtacgattg aatggccacg tcgtggtgaa ggacttggat atctttgatc	600
gtgttgggca tagcacagct cacgatgaaa ttatacctat gagcatcaga aaggggaagc	660
tgagtgtcca gggggagggtg tccaccttca cagggaaact ctacattgag ttigtcaagg	720
ggtactatga caatcccaag gtctgtgcac tctacatcat ggctgggaca gtggatgatg	780
taccaaagct tcagcctcat ccgggattgg agaagaaaga agaggaagaa gaagaagaag	840
aatatgatga agggctctaat ctcaaaaaac agaccaataa gaaccgggtg cagtcaggcc	900
ccgcacacc caaccctat gcctcggaca acagcagcct catgtttccc atcctgggtg	960
ccctcggagt cttcattcca accctcttct gcctctgccg gttgtgagaa caaatgacta	1020
tcctgaacag ggtggagggg ttigggaaag aaaccagcca tatiggtttt ggtttctgta	1080
tttttcacaa tgattaatga acaaaaaaca agagaaaaaa aacacacatc aattaaagga	1140
gacaaaaaga ggcagagcga gtagagagca gccctcattc accacctggg cccagacgtg	1200
cttcagtcct cgtcctctct ttgtggctgg ctcccagcct tccttttctt cttgaggata	1260
cttagggtaa actggatcct tccgtctcaa ggatcctcat ttgtatacct agtggaaagg	1320
actctgaact cagaggagtc actgttccct tttttagggt agaaattaac agcagggaaa	1380
tgccatctta ttacctgaga cgaccagcac tgggagttag gtacggctcg aagttaatgtc	1440
tagataagac ttcagacgtc ctgggattga aagaatgtgt gtgaaggggt agaatttgtg	1500
cggtaaagac ttaaaaaaaaa aagtagggag attaaaaaaaa aagaaagaaa atgcttccct	1560
atctggaagc cttcttggat taatccagtg atggctccac ctttagtgtt tgagctttgt	1620
cattgcttgt ctccctggca tgtgccagtt atagactgtc cagcatccaa gacgtttcgg	1680
ttatgtcggg tctcagatc gcctctgact tgttaccaca acaaatcatt ttgatttcag	1740
tgcctgttgg ggacttgatt tcttctcagg ttttgttgt ttgtttgttt ccttaatctg	1800
gttcatttga aatttcttct cctctcaac catcccacta agttatagcc aagaaggga	1860
ggagacacgg ggatttgggg ttctctgctt gaatgtctt tcctttacca cctcaccttg	1920
ttggtaacct cctccctgga tctctgagcc agcagccagg aggacctgac ccagcagttc	1980
tttactggcc ctttgttagg gccttgctgc cagggggcag ggatgccttc cagcctgcag	2040
caacagaaca cttgacctta aaagtctctt ctggcttttg gattagaaaa ggcttatgtt	2100
agcatagctt aagagcaacc tcagagactt gagccctact aagtactga ccaactgttta	2160
gagtgtctgg tatctgatgt tcatttatte ccaigtctt gtgtgtcaca gttcagccag	2220
ttttggttta tgcctagagc tacttcaagg aactagacta attagctata taggcccagc	2280
gatgcttctt attgatctta atagtatgcc ctctcttccc ctgtcttttc atttctctat	2340
ccaagtagca gtcaggttct tgggtgtgat ggactgaaag aattccagtc agccagagcc	2400
ttggcagctc tgaagctaac cttagcatct aagtgtcgat cttgaattcc ctgaaaaaat	2460

ttctatagga aatgaagctt ccttggctcc ctcctttctg gccattgtca tccatttccc	2520
agttaggggca acaatgaagg aggaccacag caagctagaa ggaattttgt ggatgggaga	2580
cagcaggatt agcttcagct tgggctggag cagtcaatat aggatctcag gccaggcccg	2640
cttttctaga atgtgtttaa ttttgagttt gctttattag atatgttttt taagagctct	2700
gtatatitga actgtccctt atgtgacaaa ataggtagct ctitgggctca tgtccitgggt	2760
tttggctctt taatgattac tccaggccag catttagtcg ttigagaatt gtagcctgtt	2820
gttttcgctg tgacttgggt ctcagtgcia gggtaattgag tcaggcagct ggagggttgt	2880
ggccccaggc tgcagtcaga ggtatacttc ccatagtgtc tcacacagct cccctgttc	2940
taaaggataa ggtactgtag ccttggctct ggggaccacc tgcctggggc agtggacatc	3000
ctaactaaac aggcttctgg cagttagcttt ggttcctatc ccatcgaaat tccccaaagc	3060
cctggggccac tgccattggg ttagtcaaga tgaaggagga ggactggctg cctccatttt	3120
gccttgittg ttagtttgcc tgggtctgtc tgaggaagga gggggctccg ccttccacct	3180
caacacatcc cttcagtgac tcagagtctc agaaggaaac cctgactcct ggggccattt	3240
cctaattgta ctgtaagcca agcagctttg cttctgcctc tgtttccaag cccacctttt	3300
tcccctgagc tcagggttag ggaatgggcgc tttcctctct ggttgtgaac gaaaggaagg	3360
aacatcttcc tatggctaac aaaaactaaa ggggaagtga ggaaacagga agaagtatgg	3420
tgggggctgg ggtagactcc cctggagcca agcctatcca gctaacaaga gctccctggg	3480
gctggtcaca gctggctcat gatgctgaac ttgaaagttt ttttgttttt gtttttgttt	3540
tgtggctcct ccaagatata ggtacatgaa gtttaggtta aaggggtggg attctttatt	3600
tttatttttg tattgtatgt gtcaagaatt actctgttgt tcaccttttg ctttttcac	3660
tgtttgttct cttatctgta ttttgagctt agtcttagga ctgagaggct gcacatagg	3720
gaatgtatgg gagatggtga ggggtgccag tgagggtgtc gtggaggaga ggccctgggt	3780
cctctactgg atctacactc tgtcccaggt ttttagatcc cactgagccc agctgactga	3840
aaacaaggac agtcagggtg aaacttcttt tgccagaagt gtggcctgag ttgaatttct	3900
gggaggatga cgcagatgtc tgcctgcagag ctgggctgag agttctgcag tctagctctg	3960
acttaggtca ggggcctgtt ggtctctcat tggacgtttt tgggtctcac tcatgtttac	4020
tgaacatttg tgccaagaaa ctctgtggga tttgtgtccc tttaaaccaga ctacttttc	4080
tgaaaaatct ccattgttga ggagaggctg ctcaatcgac accccgagtt ctcatgactg	4140
ggaagatagt tttcttcagg tgtcaatggc gttagactcc caggaagact agccctgccc	4200
acaggggccac ctgttggttt gagagcgtgt tctgtttctc ttgcccctcc tgcctaagag	4260
ctactgggat caggttagcg ggcaattagg ctttgatgag agggcacagt ttgagttagg	4320
tttacctccc ccttctgtg cctgggaact gtttgggtcca gccttagaac tgtgtttttg	4380
acttctttat ctcttgggag aagcttctgt ttttaaggaat ttctcttctt tcttctcctg	4440
cctctagcct ctccctggaaa ggccctggata tggtttctaa aatctcagct gagaacttca	4500
gaaaacagca gcagtatttt ccttttctta gtgctaaaaat ccccttccct agaaattggc	4560
tcaccttggg aaaccaggg aaagaatcag caggttctct gccctcccta ggggttgggg	4620
aaggaccac cccgttcagc acagtgcctt ttctctctct gctctgagcc aggggtggggc	4680

```

attccctcta gattcagggt tgggcagggg tcctatagtc cctgccatgg ggctgcttcc 4740
ctgtcccttc cctccccctt gctggcctac tctggcataa ttcaagtgtc ttcttgcctt 4800
ggggatcctt agtggcatca aatggcaaca tggaatatig tccccaatgc cctccagaa 4860
ggacctagga gagtaggtga gctttccaaa gtgagagacg aatctttctt tctttttttt 4920
tttaaagggc aggatgggta tgctttgggc ttctctcttc tgtggccccg gaggaaggag 4980
agactgaggc aaggcaaagt gatagtacac tgaagcagaa ccggaaacac ccaggaactg 5040
ttcagaaatc tcagaagaaa tctgcttctc ttcatggaa agatataatt aacgatcaaa 5100
gagctctaag aaaattgcaa agaagcctta atgttcaagc tttagaaaga tcagagcaat 5160
ttttctcttt cagtcctaac taagactctc tgtattttaa tctctctggg gcaagagggc 5220
tagatttctt cattttgta tgagactaga ttggtaccag tagatcagct gcctagcgag 5280
ggcagggttc ttctttgcat ctgtgtggct tgcttccagt ctggcctgtc ctttccagct 5340
gccttttgtc tagcctgcta tggggggcca gattatcttg ataagagcag gtgatttggg 5400
gactagctgg gttagtagga aaagagcagg atggatctct tgggacaggi tccccagga 5460
gtataaacac aaggagccag gatgttcttg gcagccaagg aaacagtagt gcctgttga 5520
gttggcagag agggccttgg cactcttgc atccaggcag tcttgtaga tgggggcaca 5580
tagcactggg gaaagcagaa ctccattctc acctctatit tgagcttcag tgctttattt 5640
cagtatgagg aaaaacaaca acaaactgaa gtgcgcttcc cgtcccttca aaggacaact 5700
gtcgggaagg gagagccgag ttgcgaggta ggaggggagc actggcaggg agagacattc 5760
ttgactcttc tcttcccttg tgggttgtga tccagggaat gaaaagaaat ttgaccttg 5820
attggttctc tcttggact taaggaatct taccitttcc ttccacaaag ttctcccagg 5880
caaggaccag ctgccattc tgagcccagg gcagcctctt caaccattat tggcttaacc 5940
tggcttgtca ggaaaccaag cccacccttc cacattgggc ctggctgtc tattctgtac 6000
caagtactgg agaaaaagca tcaagtctt agcccttgta gcttctacc tagtttccca 6060
tctctctct gtggaggcca aaccaactct ttgccagcag ccacaacatg cattgacagc 6120
ggcacagtga gatataactg atgggcttgg aacctggtg gccggggaag ctgtaggggt 6180
ggatagagct ggctttcctt ctgggctgtc tccatctgac cctacccctt ccatgtccca 6240
ccccactccc accaaaaagt acaaaatcag gatgttttct actgtccatt gcttttgttt 6300
ttaataaaca atttgcagt ac 6322

```

<210> 40

<211> 3600

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 40

```

gaatcaacag aatttgtctt ttgtgactg gtttatttca cttaacttca tctcaaggt 60
tcaacttaaa ggtgtatcca tgtgttagca cgtgtcagca tttcttttgc ttctcaggct 120
aaatagtatt tcatgtgtg tgtacacat gtttcatgca ttcatctatc ccttgaaaga 180
ttggtgggtt gtttcttctt ttttgccttt gtgaacagt ctacgaacat ggttgtacaa 240

```

acatctcttg	gagccccact	agcagttcct	ttgggtatat	accccaaagt	ggaattgctg	300
gatctggtag	ctcccttttt	aattttttga	ggaatcgcca	cacagtttcc	ataacagctg	360
caccatttta	cattcccaag	accttttttt	tttttttttt	tttaagaaga	aaagatgtgt	420
ttctgcattt	ctggaagtct	atgctgcatt	tccatttggt	gaaatttaag	accagagtca	480
tcttttctgc	tgtaattata	atggtcactg	gcttgtgcct	tttcttcttc	tctctgcccc	540
atctgcacgg	ggcttttgaa	caagtcccag	caccttgggt	gacaagccctg	tgctccctggc	600
ccatcatgga	agccgctgcc	tttcagagtg	ggagtcigta	ccctgttgcc	tcatctcttg	660
ctgcgccccat	gagttagctt	gtgcctgacc	tctcttcca	ggtaggactta	cacactgggc	720
tgctggagtt	ctcggtgacg	cagcgccggc	tggcccatgg	ctggaatgag	tttgttgctg	780
acaacagcga	acctgtgtgg	aagaaatacc	tggatcagtt	taagaacccc	ctgatccctg	840
tgctgctggg	ctctgccctg	gtgagtgtcc	tcaccaagga	gtatgaggac	gccgtcagca	900
tcgccacggc	agtgtttgtc	gtggtcactg	tcgccttcat	ccaggagtac	aggctcgaga	960
aatctctgga	agagctgacc	aagctgggtc	ctccagaatg	taactgccta	agagaaggaa	1020
aactccagca	ctgtcttgct	cgagaactgg	ttccttggtga	tgctgtatct	ctctcgatcg	1080
gagaccggat	ccctgcagac	atccgactca	ctgagggtcac	ggacctcttg	gtggatgaat	1140
ccagtttcac	cggggaagcc	gagccatgta	gtaaaacaga	cagcccccttg	acaggcgggtg	1200
gggacctcac	caccttcagc	aacatcgtct	tcatggggac	cctgggtgcag	tatgggaggg	1260
gccagggggt	cgtgatigga	acaggggaaa	gctctcagtt	cggagaagtg	tttaagaatga	1320
tgcaggctga	agagacacct	aaaactcctt	tgcagaaaag	catggacagg	ctaggaaagc	1380
aactgacact	cttctccttt	ggcataatcg	gtctcatcat	gctcattggc	tggctcgcaag	1440
ggaaacaact	cttagataig	ttcacgatcg	gggtcagcct	ggctgtggcg	gctattccag	1500
agggtctgcc	catcgtcgtc	atggtagcgc	tggctctggg	agtgtctcgg	atggccaaga	1560
agcgggtcat	cgtgaagaag	ttacctatcg	tggagacttt	aggttgctgc	agcgttctct	1620
gttctgacaa	gacggggact	ctgactgcca	atgaaatgac	agtgacctcag	cttgtaacct	1680
cagatgggct	tcgtgccgag	gtcagcggag	tgggtatga	cggtaagggt	actgtgtgtc	1740
ttctaccatc	caaggaagtc	attaaggaat	tttccaatgt	ctcagtggtga	aagttagtgg	1800
aggcgggtcg	tgttgccaac	aatgcgggtca	tcagaaagaa	cgccgtgatg	gggcagccca	1860
ccgaggggtg	attgatggcc	ctggcgatga	agatggactt	aagtgatatt	aaaaattcat	1920
atataagaaa	aaaagagatt	ccattcagtt	cagagcagaa	gtggatggcg	gtgaaatgca	1980
gtctgaagac	tgaggatcag	gaagacattt	acttcatgaa	aggggacctg	gaagagggtga	2040
tccgtacttg	caccatgtac	aacaacgggg	gcattccccct	gccgttgacg	ccccagcaga	2100
ggtcattctg	cctgcaggaa	gagaagagga	tgggtctgct	cggtttgctg	gtgctggccc	2160
tggcttcttg	gcccagactg	gggcggctga	cgtttctagg	tcttgtgggc	atcattgacc	2220
ccccgagagt	tggcgtgaag	gaagcagtc	aggttctctc	cgagtctggt	gtgtctgtga	2280
agatgataac	gggggatgcc	ctggagacgg	ccttggccat	aggaagaaac	atcggcctgt	2340
gcaacgggaa	gctgcaagcc	atgtccgggg	aggagggtga	cagcgtggag	aagggcgagc	2400
tggccgaccg	cgtggggaag	gtgtccgtgt	tcttcaggac	cagcccaaag	cacaagctca	2460

aaatcatcaa ggctctgcag gagtcagggg cgaicgtggc caigactggg gatggggatga 2520
 acgacgcagt ggccctgaag tctgcagaca ttgggatcgc catggggcag acagggacgg 2580
 acgtcagcaa agaggccgcc aacatgatcc tgggtggaatga tgacttctca gccatcatga 2640
 atgcagtggga ggaaggcaag ggtatTTTTT acaacatcaa aaactttgtc cgattccagc 2700
 tgagcacgag catctccgcc ctgagictca tcactctgtc caccgtgttc aacctgcccc 2760
 gccccctcaa cgccatgcag atcctatgga tcaacatcat catggatggg ccaccggcgc 2820
 agagcttggg ggtagagccc gttagacaaag acgccttcag gcagccacca cggagtgtgc 2880
 gggacaccat cctcagcaga gccctcatcc tgaagatcct catgtccgcg gccatcatca 2940
 tcagcgggac cctctttatc ttctgggaagg agatgcctga agacagagca agcactcccc 3000
 gcaccacgac gatgacgttc acttgTTTTT gtTTTTTCga tctcttcaac gccttgacct 3060
 gccgctctca gaccaagctg atatttgaga tcggctttct caggaaccac atgttctctt 3120
 actccgtcct ggggtccatc ctggggcagc tggcggatcat ttacatcccc ccgctgcaga 3180
 gggcttcca gacggagaac ctgggagcgc ttgatttgct gtttttaact ggattggcct 3240
 catccgtctt cattttgtca gagctcctca aactatgtga aaaatactgt tgcagcccca 3300
 agagagtcca gatgcacct gaagatgtgt agtggaccgc actccgcggc accttcccta 3360
 atcatctcga tctggttgtg actgtggccc ctgccgtgtc tctcgtcag gggagacttt 3420
 taggaggccg cagccttcca tcaccggatc agtttttctt cttaggaaag ctgcaggaac 3480
 ctctgtgggt ccagggacct aggcccat ccattcagcg ttcccgctgg ctgtgggaca 3540
 gacagggagg ggctgtaca gaaacaccac actgtttatt aaatcacaat gatttttatt 3600

<210> 41

<211> 2507

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 41

cagcacaccc cggcacctcc tctgcggcag ctgcgcctcg caagcgcagt gccgcagcgc 60
 acgccggagt ggctgtagct gcccggcgcg gcgccgccct gcgcgggcgtg tgggtgcgg 120
 gctgcgcccc cgctgctggc cagctctgca cggctgcggg ctctgcggcg cccggigctc 180
 tgcaacgctg cggcgggcgg catgggataa cgcggccatg gtgcgcccag atgcctccg 240
 caggatgagg gagtgggtggg tccagggtggg gctgtggcc gtgcccctgc ttgctgcgia 300
 cctgcacatc ccacccccic agctctcccc tgccttcac tcatggaagt cttcaggcaa 360
 gtttttact tacaagggac tgcgtatctt ctaccaagac tctgtgggtg tggttggaag 420
 tccagagata gttgtgcttt tacacggttt tccaacatcc agctacgact ggtacaagat 480
 ttgggaaggt ctgacctga ggtttcatcg ggtgatggcc ctigtattct taggccttgg 540
 cttcagtac aaaccgagac cacatcacta tccatattt gagcaggcca gcatcgtgga 600
 agcgcttttg cggcatctgg ggctccagaa ccgcaggatc aaccttctt ctcatgacta 660
 tggagatatt gttgctcagg agcttctcta caggtaacaag cagaatcgat ctggtcggct 720
 taccataaag agtctctgtc tgtcaaatgg aggtatcttt cctgagactc accgtccact 780

```

ccttctccaa aagctactca aagatggagg tgtgtgtgtca cccatcctca cacgactgat      840
gaacttcttt gtattctctc gaggtctcac cccagtcttt gggccgtata ctggccctc      900
tgagagttag ctgtgggaca tgtgggcagg gatccgcaac aatgacggga acttagtcat      960
tgacagtctc ttacagtaca tcaatcagag gaagaagttc agaaggcgct gggtagggagc     1020
tcttgctctt gtaactatcc ccattcattt tatctatggg ccattggatc ctgtaaatcc     1080
ctatccagag tttttggagc tgtacaggaa aacgtgccg cgggccacag tgtcgattct     1140
ggatgaccac attagccact atccacagct agaggatccc atgggcttct tgaatgcata     1200
tatgggcttc atcaactcct tctgagctgg aaagagtagc ttcctgtat taccctccct     1260
actcccttat gtgttgtgta ttccacttag gaagaaatgc caaaagagg tccaggccat     1320
caaacataat tctctcacia agtccacttt actcaaatig gtgaacagtg tataggaaga     1380
agccagcagg agctctgact aagggttgaca taatagtcca cctcccatta ctttgataac     1440
tgatcaaatg tatagacttg gctttgtttt ttgtgttatt aggaaattct gatgagcatt     1500
actattcact gatgcagaaa gacgttcttt tgcataaaag actttttttt aacactttgg     1560
acttctctga aatatttaga agtgctaatt tctggccac cccaacagg aattctatag     1620
taaggaggag gagaaggggg gctccttccc tctcctcgaa tgacgttatg ggcacatgcc     1680
ttttaaaagt tctttaagca acacagagct gagtccctct ttgtacacct ttggatttag     1740
tgtttcatca gctgttttta gttataaaca tttgtttaa atagatatig gtttaaata     1800
tacagtattt taggtatgat ttaagactat gatttaccta tacattatat atattttata     1860
aagatactaa accagcatac ccttactctg ccagagtagt gaagctaatt aaacacattt     1920
ggtttctgaa taaattgaac taaatccaaa ctatticcta aaatcacagg acattaagga     1980
ccaatagcat ctgtgccaga gatgtactgt tattagctgg gaagaccaat tctaacagca     2040
aataacagtc tgagactcct catacctcag tggtagaag catgtctctc ttgagctaca     2100
gtagagggga agggattgtt gtgtagtcaa gtcacatgc tgaatgtaca ctgattcctt     2160
tatgatgact gcttaactcc ccactgccig tccagagag gctttccaat gtagctcagt     2220
aattcctgtt actttacaga caggaaagtt ccagaaactt taagaacaaa ctctgaaaga     2280
cctatgagca aatgggtgct aatacttttt ttttaaagcc acatttcatt gtcttagtca     2340
aagcaggatt attaatgat tatttaaaat tctgtttttt aaattagcaa ctccaagtat     2400
aacaactttg aaactggaat aagtgtttat ttctatttaa taaaaatgaa ttgtgacaaa     2460
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa      2507

```

<210> 42

<211> 3560

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 42

```

gagctagcgc tcaagcagag cccagcgcggt tgctatcgga cagagcctgg cgagcgcaag      60
cggcgcgggg agccagcggg gctgagcgcg gccagggctt gaaccagat tcccagact      120
agctaccact ccgcttgccc acgccccggg agctcgcggc gcctggcggt cagcgaccag      180

```

acgtccgggg	ccgtcgcgt	cctggcccg	gaggcgtgac	actgtctcgg	ctacagaccc	240
agaggagca	cactgccagg	atgggagctg	ctgggaggca	ggacttcctc	ttcaaggcca	300
tgtgacat	cagctggctc	actctgacct	gcttccctgg	ggccacatcc	acagtggctg	360
ctgggtgccc	tgaccagagc	cctgagttgc	aaccctggaa	ccctggccat	gaccaagacc	420
accatgtgca	tatcgccag	ggcaagacac	tgctgtcac	ctcttctgcc	acggctctatt	480
ccatccacat	ctcagaggga	ggcaagctgg	tcattaaaga	ccacgacgag	ccgattgttt	540
tgcgaaccgg	gcacatccig	attgacaacg	gaggagagct	gcatgctggg	agtgcctctt	600
gccctttcca	gggcaatttc	accatcattt	tgtatggaag	ggctgatgaa	ggtattcagc	660
cggatccita	ctatggctc	aagtacattg	gggttggtaa	aggaggcgct	cttgagttgc	720
atggacagaa	aaagctctcc	tggacatttc	tgaacaagac	ccttcacca	ggtggcatgg	780
cagaaggagg	ctattttttt	gaaaggagct	ggggccaccg	tggagttatt	gttcatgtca	840
tcgaccccaa	atcaggcaca	gtcatccatt	ctgaccggtt	tgacacctat	agatccaaga	900
aagagagtga	acgtctggtc	cagtatttga	acgcggtgcc	cgatggcagg	atcctttctg	960
tigcagtga	tgatgaaggi	tctcgaaatc	tggatgacat	ggccaggaag	gcgatgacca	1020
aatigggaag	caaacacttc	ctgcaccttg	gatttagaca	cccttggagt	tttctaactg	1080
tgaaggaaa	tccatcatct	tcagtgggaag	accatattga	atatcatgga	catcgaggct	1140
ctgctgctgc	ccgggtattc	aaattgttcc	agacagagca	tggcgaatat	ttcaatgttt	1200
cittgtccag	tgagtgggtt	caagacgtgg	agtggacgga	gtggttcgat	catgataaag	1260
tatctcagac	taaagggtggg	gagaaaattt	cagacctctg	gaaagctcac	ccaggaaaaa	1320
tatgcaatcg	tccattgat	atacaggcca	ctacaatgga	tggagttaac	ctcagcaccg	1380
aggttgtcta	caaaaaaggc	caggattata	ggtttgcttg	ctacgaccgg	ggcagagcct	1440
gccggagcta	ccgtgtacgg	tctctctgtg	ggaagcctgt	gaggcccaaa	ctcacagtca	1500
ccattgacac	caatgtgaac	agcaccattc	tgaacttgga	ggataatgta	cagtcatgga	1560
aacctggaga	tacctggtc	attgccagta	ctgattactc	catgtaccag	gcagaagagt	1620
tccagggtgt	tccctgcaga	tcctgcgccc	ccaaccagggt	caaagtggca	gggaaaccaa	1680
tgtacctgca	catcggggag	gagatagacg	gcgtggacat	gcgggaggag	gttgggcttc	1740
tgagccggaa	catcatagt	atgggggaga	tggaggacaa	atgctacccc	tacagaaacc	1800
acatctgcaa	tttctttgac	ttcgataacct	ttgggggcca	catcaagttt	gcctctgggat	1860
ttaaggcagc	acacttggag	ggcacggagc	tgaagcata	gggacagcag	ctgggtgggtc	1920
agtacccgat	tcacttccac	ctggccgggtg	atgtagacga	aaggggagggt	tatgaccac	1980
ccacatacat	cagggaacctc	tccatccatc	atacattctc	tcgtctcgic	acagtccatg	2040
gctccaatgg	cttgttgatc	aaggacgttg	tgggctataa	ctctttgggc	cactgcttct	2100
tcacggaaga	tgggcccggag	gaacgcaaca	cttttgacca	ctgtcttggc	ctccttgta	2160
agtctggaac	cctctcccc	tcggaccgtg	acagcaagat	gtgcaagatg	atcacagagg	2220
actcctaccc	ggggtacatc	cccaagccca	ggcaagactg	caatgctgtg	tccaccttct	2280
ggatggccaa	tcccaacaac	aacctcatca	actgtgccgc	tgcaggatct	gaggaaactg	2340
gattttgggt	tattttttcac	cacgtacca	cgggccccctc	cgtgggaatg	tactccccag	2400

gttattcaga gcacattcca ctgggaaaat tctataacaa ccgagcacat tccaactacc 2460
 gggctggcat gatcatagac aacggagtca aaaccaccga ggccctctgcc aaggacaagc 2520
 ggccgttcct ctcaatcatt tctgccagat acagccctca ccaggacgcc gaccgcgtga 2580
 agccccggga gccggccatc atcagacact tcattgccta caagaaccag gaccacgggg 2640
 cctggcttgcg cggcggggat gtgtggctgg acagctgccg gtttgctgac aatggcattg 2700
 gcctgaccct ggccagtggg ggaaccttcc cgtatgacga cggctccaag caagagataa 2760
 agaacagctt gtttgttggc gagagtggca acgtggggac ggaaatgatg gacaatagga 2820
 tctggggccc tggcggcttg gaccatagcg gaaggacctt ccctataggc cagaattttc 2880
 caattagagg aattcagtta tatgatggcc ccatcaacat ccaaaactgc actttccgaa 2940
 agtttgttggc cctggagggc cggcacacca gcgccctggc ctcccgctg aataatgcct 3000
 ggcagagctg ccccataac aacgtgaccg gcattgcctt tgaggacgtt ccgattactt 3060
 ccagagtgtt ctccggagag cctgggccct ggttcaacca gctggacatg gatggggata 3120
 agacatctgt gtccatgac gtcgacggct ccgtgtccga gtaccttggc tctacctca 3180
 cgaagaatga caactggcat tctgtggctt caaaggcagc tccggccca tctgggtgac 3240
 actggacact gaggatcaca aagccaaaat ctccaagtt gtgcccattc ctgtggtgaa 3300
 gaagaagaag ttgtgaggac agctgccgcc cggtgccacc tctggtaga ctatgacggt 3360
 gactcttggc agcagaccag tgggggatgg ctgggtcccc cagccccctgc cagcagctgc 3420
 ctgggaaggc cgtgtttcag cctgatggg ccaagggaag gctatcagag accctgtgtc 3480
 tggcacctgc ccctactcaa gtgtctacct ggagccccctg gggcgggtgt ggccaatgct 3540
 ggaaacattc actttcctgc 3560

<210> 43

<211> 2340

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 43

gatagcgccg ggcagaggga cccggctacc ctggacagcg catcgccgcc cgcccggtc 60
 gccgcgccac agccgctgcg gatcatggaa catctaaagg cctttgatga tgaatcaat 120
 gcttttttgg acaatatgtt tggaccgcga gattctcgag tcagagggtg gttcacgttg 180
 gactcttacc tttctacctt tttcttact gtcatgtatc tgctctcaat atggctgggt 240
 aacaagtata tgaagaacag acctgtctt tctctcaggg gtatcctcac ctgtataat 300
 ctgggaatca cacttctctc cgcgtacatg ctggcagagc tcattctctc cacttgggaa 360
 ggaggctaca acttacagtg tcaagatctt accagcgcag gggaagctga catccgggta 420
 gccaaaggctc ttgtgtggta ctattctctc aaatcagtag agttccigga cacaattttc 480
 ttcgttttgc ggaaaaaac gagtcagatt actttcttc atgtatatca tcatgttct 540
 atgtttaaca tctgtgtgtg tgtcttgaac tggatactt gtggacaaag tttctttgga 600
 ccaacactga acagttttgt ccacattctt atgtactcct actatggact ttctgtgttt 660
 ccatctatgc acaagtatct ttgttggaag aaatatctca cacaggctca gctggtgcag 720

```

ttcgtgctca ccatcacgca caccatgagc gccgtcgtga aaccgtgtgg ctcccccttc 780
ggttgtctca tcttccagtc atcttataatg ctaacgttag tcatcctctt cttaaatttt 840
tatgttcaga cataccgaaa aaagccaatg aagaaagata tgcaagagcc accitgcaggg 900
aaagaagtga agaattggitt ttccaaagcc tacttcactg cagcaaatgg agtgaatgaac 960
aagaaagcac aataaaaaatg agtaacagaa aaagcacata tactagccta acagattggc 1020
ttgtttttaa gcaaagactg aattgaaggt tacatgtttt aggataaact aatttctttt 1080
gagttcataa atcatttgta ccagaaatgt attaatatai tgctattagg ttaatctgtt 1140
aactgaatgc ttgatcagc attgagggtga tgctcacctc cgaggacctc agaactgggtg 1200
cagcttctct ctccctccct ccacagact gaacctttcg ccagaagctg tctttataac 1260
gccttatacg catacacagc caggaaacgt ggagcattgt ttctcacaga gagtctccaa 1320
ataaaaaggg tttgttcag attaaaatgt ttacaacaaa atgttaatta tattctaaat 1380
acagggtatg ttctaacta tattaagcaa taatgccagt gcataatcat tccatttgtt 1440
cctttagcaa tcaacccag aaaatatiaa aatgggatca tacacagaag atagaaaaat 1500
ctagcaaac ttctctttct gtaagccaga gtctgtctta tcagattccc acaaccactc 1560
ctgattctaa atttagtgat atggtaatga aattgggtatt tatittaaat attagtatt 1620
ctaaggagaa aaaaatgctt ctgcaagatt ttcataattc aggggctgtg gataggattg 1680
ttctctgtt tccctaatac ttcatctgtt catgtctccc tctgttgcca gtcagcctag 1740
gttatacaga tgccatgctc cacaccacga gcaggtgaca aatctggctg cccgtttact 1800
ttctgagcaa gcactggagt ccacccgac cttttcttt gaacatgcat gctgctggaa 1860
tatgtataaa tcagaactag cagaagtagc agagtgaatg gagcaaaata ggcactgaat 1920
tcgtcaactc ttttttgta gccctactgt gaataattacc tcagatactt gttgtcactc 1980
ttcacagggt atttaagttc ttgaagctgg gaggaanaag atggagtagc ttggaaagat 2040
tccagcactg agccgtgagc cggctatgag ccacgataaa aaatgccagt ttggcaact 2100
cagcactcct gtccccgtct caggtataatg cgatctctac tgagaagcaa gcacaaaagt 2160
agaccaaagt attaatgagt atttctttc tccataagt caggactgtt actcactact 2220
aaactctacc aagaatggaa accaagaata tttctgaag atttttttga agattaattt 2280
ataccctata aaataaaaact tgtagcttc gatgaagta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

```

<210> 44

<211> 7475

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 44

```

acttcagacg ccgtgatcc gggaggagct ggggtgagcc gcggcggccg tctctccac 60
ccgcagcagc atcctctctg ccttctctg ccacccggg gagagccggg agctgcctct 120
ttacagcttc cagagccag gggtcaggg agctgcccc aggaagtttg ggcttctgcg 180
tagtttaggg gtgccigcga gcgcccaga gggcgagggg ccgagggcga tgttgggcgc 240
cgcgcggggc tgggggcgcc cagaagacgt gcgagtgtcc gcggtcctgc tgctgtctcc 300

```

```

agtaccctcc gcatccccc aatgatggga acaagggccc gccagggcag ccgctgtcgc 360
cgcaccgccc cctcgtcgcg tctctgcgcg cggagtcacc cagtcacact cccggcaccc 420
cgagcccttc ctccggagct gctgtcttcta ctttggctgc tatcgccgcc gccgcgggtg 480
gcccgtcgtc gactgggctc gccgggagac ggagaagcac tttttggccc tccctcagca 540
gctctcacac cccaactttg ccgccgccgc cgcgcctgcc ctgcagcgg cgctcggccg 600
cacattgttg gggcgcacgc cgggaggctc cgcaagaccg tggaggcagg aaacggcact 660
actgcgttc tgcctcggct ctttgttgtt cgctttggat ggttcttgaa agtgtctgag 720
cctcctcgga aatcctgggg ccggagaaga caaaccttg aattcttct ctgcaaaagt 780
ctctgagata ctgacaagcg tccggaaagg tgcagagta attgccctga aaactcttgg 840
ctaattgacc cacgttgttt atattaaagc ttgtgtgtgt gtgtgtggct tcatacattt 900
ggggacccta tttccactcc ctctcttttg catgagactg tatacaggat ccacccgagg 960
acaatgattg cggagcccg cactttttac ctgtttggat taatatgtct ctgttcaggc 1020
tccgtcttc gtcaggaaga ttttccacct cgcatgttg aacacccttc agacctgatt 1080
gtctcaaaag gagaacctgc aactttgaac tgcaaagctg aaggccgccc cacaccact 1140
attgaatggt acaaaggggg agagagagt gagacagaca aagatgacc tcgctcacac 1200
cgaatgttgc tgccgagtgg atctttat tttttacgta tagtacctgg acggaaaagt 1260
agacctgatg aaggagtcta tgtctgtgta gcaaggaatt accttggaga ggctgtgagc 1320
cacaatgcat cgcttgaagt agccatacti cgggatgact tcagacaaaa cccttcggat 1380
gtcatggttg cagtaggaga gcctgcagta atggaatgcc aacctccacg aggccatcct 1440
gagcccacca tttcatggaa gaaagatggc tctccacttg atgataaaga tgaaagaata 1500
actatacgag gaggaagct catgatcact tacaccgta aaagtgcgc tggcaaatat 1560
gtttgtgttg gtaccaatat ggttggggaa cgtgagagtg aagtagccga gctgactgtc 1620
ttagagagac catcatttgt gaagagacc agtaacttgg cagtaactgt ggatgacagt 1680
gcagaattta aatgtgaggc ccgaggtgac ccgttacct cagtagatg gaggaagat 1740
gatggagagc tgcccaaata cagatatgaa atccgagatg atcatactt gaaaattagg 1800
aaggtagacag ctggtagcat gggttcatat acttgtgttg cagaaaatat ggtgggcaaa 1860
gctgaagcat ctgtctacti gactgttcaa gaacctccac atttgttgt gaaacccgt 1920
gaccaggttg ttgctttggg acggactgta acttttcagt gtgaagcaac cggaaatcct 1980
caaccagcia tttcttggag gagagaagg agtcagaatc tacttttctc atatcaacca 2040
ccacagtcac ccagccgatt ttcatctcc cagactggcg acctcacaat tactaatgtc 2100
cagcgatctg atgttgggta ttacatctgc cagactttta atgttgcctg aagcatcatc 2160
acaaaggcat atttgggaagt tacagatgtg attgcagatc ggcttcccc agttattcga 2220
caaggctcctg tgaatcagac ttagccgtg gatggcactt tcgtctcag ctgtgtggcc 2280
acaggcagtc cagtgtccac cattctgttg agaaaggatg gactcctctg ttcaacccaa 2340
gactctcgaa tcaaacagtt ggagaatgga gtaactcaga tccgatatgc taagctgggt 2400
gatactggtc ggtacacctg cattgcatca accccagtg gtgaagcaac atggagtgtc 2460
tacattgaag ttcaagaatt tggagtcca gttcagctc caagacctac tgacccaaat 2520

```

ttaatcccta	gigcccatc	aaaacctgaa	gtgacagatg	tcagcagaaa	tacagtcaca	2580
ttaatcgtggc	aaccaaattt	gaattcagga	gcaactccaa	catctttatai	tatagaagcc	2640
ttcagccatg	catctggtag	cagctggcag	accgtagcag	agaatgtgaa	aacagaaaca	2700
tctgccatta	aaggactcaa	acctaattgca	atttaccitt	tccttgtgag	ggcagctaat	2760
gcataigga	ttagtgatcc	aagccaaata	tcagatccag	tgaaaacaca	agatgtccta	2820
ccaacaagtc	aggggggtgga	ccacaagcag	gtccagagag	agctgggaaa	tgctgttctg	2880
cacctccaca	acccaccgt	cttttcttcc	tcttccatcg	aagtgcactg	gacagtagat	2940
caacagtctc	agtatataca	aggatataaa	attctctatc	ggccatctgg	agccaaccac	3000
ggagaatcag	actggtagt	ttttgaagtg	aggacgccag	ccaaaaacag	tgttggtaatc	3060
cctgatctca	gaaagggagt	caactatgaa	attaaggctc	gccctttttt	taatgaattt	3120
caaggagcag	atagtgaat	caagtttgcc	aaaacctgg	aagaagcacc	cagtgcacca	3180
ccccaaggtg	taactgtatc	caagaatgat	ggaaacggaa	ctgcaattct	agttagttagg	3240
cagccacctc	cagaagacac	tcaaaatgga	atgggtccaag	agtataaggt	ttgggtgtctg	3300
ggcaatgaaa	ctcgatacca	catcaacaaa	acagtggatg	gttccacctt	tcccgtaggc	3360
attccctttc	ttgttcttgg	aatccgatac	agtggtggaag	tggcagccag	cactggggct	3420
gggtctgggg	taaagagtga	gcctcagttc	atccagctgg	atgcccatgg	aaacctgtg	3480
tcacctgagg	accaagtcag	cctcgctcag	cagatttcag	atgtggtgaa	gcagccggcc	3540
ttcatagcag	gtattggagc	agcctgttgg	atcatcttca	tggctttcag	catctggcct	3600
tatcgacacc	gcaagaagag	aaacggactt	actagttacct	acgcgggtat	cagaaaagtc	3660
ccgtctttta	ctttcacacc	aacagtaact	taccagagag	gaggcgaagc	tgtcagcagt	3720
ggagggaggc	ctggacttct	caacatcagt	gaacctgccg	cgcagccatg	gctggcagac	3780
acgtggccta	atactggcaa	caaccacaat	gactgtctca	tcagctgctg	cacggcaggc	3840
aatggaaaca	gcgacagcaa	cctcactacc	tacagtgcgc	cagctgatig	tatagcaa	3900
tataacaacc	aactggataa	caaacaacaa	aatctgatgc	tccctgagtc	aactgtttat	3960
ggtgatgtgg	accttagtaa	caaaatcaat	gagatgaaaa	cttcaatag	cccaaactctg	4020
aaggatgggc	gttttgtcaa	tccatcaggg	cagcctactc	cttacgccac	cactcagctc	4080
atccagtcaa	acctcagcaa	caacatgaac	aatggcagcg	gggactctgg	cgagaagcac	4140
tggaaaccac	tgggacagca	gaaacaagaa	gtggcaccag	ttcagtlaca	catcgtggag	4200
caaaacaagc	tgaacaaaga	ttatcgagca	aatgacacag	tccctccaac	tatcccatac	4260
aaccaatcat	acgaccagaa	cacaggagga	tcctacaaca	gctcagaccg	gggcagtagt	4320
acatctggga	gtcaggggca	caagaaaggg	gcaagaacac	ccaaggtacc	aaaacaggg	4380
ggcatgaact	gggcagacct	gtttcttctt	ccccagcac	atcttcttcc	acacagcaat	4440
agcgaagagt	acaacatttc	tgtagatgaa	agctatgacc	aagaaatgcc	atgtcccgtg	4500
ccaccagcaa	ggatgtatit	gcaacaagat	gaattagaag	aggaggaaga	tgaacgaggc	4560
cccactcccc	ctgttcgggg	agcagcttct	tcctcagctg	ccgtgtccia	tagccatcag	4620
tccactgcca	ctctgactcc	ctccccacag	gaagaactcc	agcccatgtt	acaggattgt	4680
ccagaggaga	ctggccacat	gcagcaccag	cccagacagga	gacggcagcc	tgtgagtcct	4740

cctccaccac cacggccgat ctcccccca catacctatg gctacatttc aggacccctg 4800
 gtctcagata tggatacggg tgcgccagaa gaggaagaag acgaagccga catggaggta 4860
 gccaaagtgc aaaccagaag gcttttgta cgtgggcttg agcagacacc tgcctccagt 4920
 gtltggggacc tggagagctc tgtcacgggg tccatgatca acggctgggg ctacagctca 4980
 gaggaggaca acatttccag cggacgctcc agtgttagtt cttcggacgg ctcttttttc 5040
 actgatgctg actttgccc ggcagtcgca gcagcggcag agtatgctgg tctgaaagta 5100
 gcacgacggc aaatgcagga tgcigtggc cgtcgacatt ttcattgcgtc tcagtgcctt 5160
 aggcccacaa gtcccggtc tacagacagc aacatgagt cgcgcgtaat gcagaaaacc 5220
 agaccagcca agaaactgaa acaccagcca ggacatctgc gcagagaaac ctacacagat 5280
 gatcttccac caccctcgtt gccgccacct gctataaagt cacctactgc ccaatccaag 5340
 acacagctgg aagtacgacc tgtagtggg ccaaaactcc ctctatgga tgcaagaaca 5400
 gacagatcat cagacagaaa aggaagcagt tacaagggga gagaagtgtt ggatggaaga 5460
 caggttgttg acatgcgaac aaatccaggt gatcccagag aagcacagga acagcaaaat 5520
 gacgggaaag gacgtggaaa caaggcagca aaacgagacc ttcaccagc aaagactcat 5580
 ctcatccaag aggatattct accittattgt agacctactt ttccaacatc aaataatccc 5640
 agagatccca gtctctcaag ctcaatgtca tcaagaggat caggaagcag acaagagaa 5700
 caagcaaatg taggtcgaag aaatatgtca gaaatgcagg tacttggagg atatgaaaga 5760
 ggagaagata ataataaga attagaggaa actgaaagct gaagacaacc aagaggctta 5820
 tgagatctaa tgtgaaaatc atcactcaag atgcctcctg tcagatgaca catgacgcca 5880
 gataaaatgt tcagtgcaat cagagtgtac aaattgtcgt ttttattcct ctatttggga 5940
 tatcatttta aaaactttat tgggttttta ttgttgttgt ttgatcccta accctacaaa 6000
 gagccttctt attccctcg ctgttggagc aaaccattat accctacttc cagcaagcaa 6060
 agtgcttga ctcttctgt cagtcactcag ccagcaagag ggaacaaaac tgttcttttg 6120
 ctttttggc ctgagatatg gcattgcaat gcttataatg caagctaatt tatagcaaga 6180
 tattgatcaa atatagaaag ttgatattca acctcacaag ggctctcaaa gtataatctt 6240
 tctatagcca actgctaag caaattaaaa catatttcat tttaacatga ttcaaaaatc 6300
 agtttttcat actaccttt gctggaagaa actaaaaata tagcaaatgc agaaccacaa 6360
 acaattcgaa tggggtagaa acattgtaaa tatttactct ttgcaaacc tgggtgttatt 6420
 ttattttggc ttcatttcaa tcatlgaagt atattcttat tggaaatgta ctittggata 6480
 agtagggcta agccagttgg atctctgtgt gtctagtcac tgcataagt aaacctagta 6540
 aaaccttgtt ctatttttca atcatcaaaa agtaattata aatacgtatt acaacaagt 6600
 ggatgttttt aatgaccaat tgagtaagaa catccctgtc ttaactggcc taaatttctt 6660
 ctggtagtgt cagttcaact ttcagaagt ccacttaagg aagtttgatt ttgtttttg 6720
 taatgcactg tttttaatct ctctctcttt ttttttttt ttttggtttt aaaagcacia 6780
 tcaataaact ttatttgtaa accattgtaa ctattaacct ttttgtctt attgaaaaaa 6840
 aaaatgttga gaagcgtttt taacctgttt tgttaatgct ctatgtttgt atttggata 6900
 tttgaataat gacagatggt gaagtaacat gcatacttta ttgtgggcca tgaaccaa 6960

67/271

```

ggttcttact tttcctggac ttaaagaaaa aaagaggttt aagtttgttg tggccaatgt 7020
cgaaacctac aagatttctt taaaatctct aatagaggca ttacttgctt tcaattigaca 7080
aatgalgccc tctgactagt agatttctat gatccttttt tgcattttta tgaatatcat 7140
tgattttata attgggtgcta tttgaagaaa aaaatgtaca tttattcata gatagataag 7200
tatcaggctc gaccccgagt gaaaacaaag ccaaacaaaa ctgaaccaca aaaaaaaagg 7260
ctgggtgtca caaaaccaa acttgttcat ttagataatt tgaaaaagtt ccatagaaaa 7320
ggcgtgcagt actaaggga caatccatgt gattaatgtt ttcatatgt tcatgtaaga 7380
agccccttat ttttagccat aattttgcat actgaaaatc caataatcag aaaagtaatt 7440
ttgtcacatt attattaaa aatgttctca aatac 7475

```

<210> 45

<211> 1898

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 45

```

agcgcagtat ggccggcgagg gcccgaggagg tgcacacact gcagttggga catittgccg 60
gtttcgtggg cgcgccactgg tggaccagc aggatgctgc gctgggcca ggcaccgatt 120
ccaaggagcc cccgggagag ctgtgccccg acgtcctgta tctacgggc cggacgctgc 180
acggccagga gacctacac cgcgactca tctcatgga tctgaagggt agtttgagct 240
ccctaaaaga ggaagggtga ctctacaggg acaaacagtt ggatgctgca atagcatggc 300
aggggaagct caccacacac aaagaggaac tctatccaa gaaccttat ctccaagact 360
ttctgagtgc agagggagtg ctgagtatg atgggtgtct gagggicaaa tccattccca 420
atggcaaagg ttctcacca ctcccaccg ctacaactcc aaaaccatt atccctacag 480
aggccagcat cagggtctgg tcagacttcc tcagagtcca tctccatccc cggagcatct 540
gtatgattca gaagtacaac cacgatggg aagcaggctg gctggaggct ttggccaag 600
gggaaagtgt cctaaaggaa cccaagiacc aggaagagct ggaggacagg ctgcatttct 660
acgtggagga atgtgactac ttgcagggtc tccagatcct gtgtgacctg cacgatggct 720
tctctggggg aggcgcgaag gcggcagagc tgcacaaga tgaatatca gggcggggaa 780
taataacctg gggcctgcta cctggctcct accatcgtgg ggaggcccag agaaacatct 840
atcgtctatt aaacacagct ttltgtctcg tgcaccigac tgcacacagc tctctgtct 900
gcccctgtc ctltgggtggg agcctgggcc tgcgaccga gccaccgtc agcttccctt 960
acctgcatta tgatgccact ctgcccttcc actgcagtc catcctggct acagcccctg 1020
acacagtcac tgttcttatt cgctgtgtt cctctccagt tccatgggt catctggctg 1080
acatgctgag ctctgttggg aaaaagggtg tgacagcagg agcaatcalt ccttccctt 1140
tggtccagg ccagtcctt cctgatccc tgggtcagtt tggaggagcc acccatgga 1200
cccactgtc tgcattgtgg gagccttctg gaacacgttg ctttggccag tcagtgtgtc 1260
tgagggtat agacagagca tgcacacaa gccagctcac ccagggaca cctccacctt 1320
ctgcccttca tgcattgacc actggggaag aaatcttggc tcagtattta caacagcagc 1380

```

68/271

```

agcctggagt catgagtict tcccatctgc tgcctgactcc ctgcaggggtg gctcctcctt 1440
acccccacct ctctcaagc tgcagtcac cgggtatggt tctggatggt tcccccaagg 1500
gagcagcagt ggagagcatc ccagtgcttg gggcactgtg ttcctcttcg tccctgcacc 1560
agaccttgga agccttggcc agagacctca ccaaactcga ctctcggcgc tgggccagct 1620
tcatggatgc tggagtggag cacgatgacg tagcagagct gctgcaggag ctacaaagcc 1680
tggcccagtg ctaccagggt ggtgacagcc tctggacta aagtccccag tgtgggagaa 1740
aggagctagt ttgcaataaa aacagctgga tgcaggagcc cagtgtcttc atgcagagga 1800
gctcaatgtc gcgggactag ctacaccaac atatgcactt ttacattta gaaacactgt 1860
gattagacca cagaacaata aatatgtgcc atcagacc 1898

```

<210> 46

<211> 782

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 46

```

gggctccctg cctcgggctc tcacctcct ctctgcagc tccagctttg tgctctgcct 60
ctgaggagac catggcccag tatctgagta cctgtctgct cctgtctggcc accctagctg 120
tggccctggc ctggagcccc aaggaggagg ataggataat cccgggtggc atctataacg 180
cagacctcaa tgatgagtgg gtacagcgtg cctttcactt cgccatcagc gagtataaca 240
aggccaccaa agatgactac tacagacgtc cgctgcgggt actaagagcc aggcaacaga 300
ccgttggggg ggtgaattac ttcttcgacg tagagggtgg cgcaccata tglaccaagt 360
cccagcccaa ctggacacc tgtgccttcc atgaacagcc agaactgcag aagaaacagt 420
tgtgtctttt cgagatctac gaagtccct gggagaacag aaggctccctg gtgaaatcca 480
ggtgtcaaga atcctagggg tctgtgccag gccattcgca ccagccacca cccactccca 540
ccccctgtag tgcctccacc cctggactgg tggccccac cctgcgggag gccctcccat 600
gtgcctgcgc caagagacag acagagaagg ctgcaggagt cctttgttgc tcagcagggc 660
gctctgccct cctccttcc ttcttgcttc taatagccct ggtacatggt acacaccccc 720
ccacctctg caattaaaca gtagcatcgc ctccctctga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780
aa 782

```

<210> 47

<211> 1107

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 47

```

ggcacgaggg gctggcggcc ggccgggagag gcggccggcc tggactggcc cgagagggat 60
cccggttccc agaacagacc taggaggcgg cctcgagggc ggacggcagg gagggccagc 120
atgccccgac tgcctgaccc cgccctgccg ctgtctctgg gcgccacgt gaccttcgg 180
gcgtccggc gcgcgtctg tgcctgccc ctaccctgc acgtgcgcgc cgacccccctg 240

```

cgcacctggc gctggcacia cctgctcgtc tccttcgctc actccattgt gtcggggatc 300
 tgggcactgc tgttgtatg gcagactcct gacatgttag tggagattga gacggcgtgg 360
 tcactttctg gctatttgc tctttgcttc tctgcgggtt atttcatcca cgatacgggtg 420
 gacatcgtgg ctagcggaca gacgcgagcc tcttgggaat accttgtcca tcacgtcatg 480
 gccatgggtg cttcttctc cggcatcttt tggagcagct ttgtcgggtg ggggtgtctta 540
 aactactgg tggagtcag caacatcttc ctaccattc gcatgatgat gaaaatcagt 600
 aatgccagg atcatctcct ctaccgggtt aacaagtatg tgaacctggg catgtacitt 660
 ctcttcgcc tggccctca ggcctacct accatttct tcttgcgtta tgtgaaccag 720
 aggacctgg gcaccttct gctgggtatc ctgctcatgc tggacgtgat gatcataatc 780
 tactttccc gcctctccg ctctgacttc tgcctgagc atgtcccaa gaagcaacac 840
 aaagacaagt tcttgactga gtgaggggca cagagcctgg gacaacaaaa acggacaagg 900
 ccagaaacag ctcatatgg acaciggac ttagcccaa gcctgggtgt cctctgaggc 960
 cagcctctcc acctctgag cctgcgcca cactattgaa aacactaatg aaagtaaaaa 1020
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1107

<210> 48

<211> 1027

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 48

aggcccgtgg atctcatcga agatggcggc gcgatctgtg tcgggcatta ccagaagagt 60
 ctcatgttgg acagtctcag ggacacatg tagagaattt tggctcgtat tcagaaaaga 120
 gaaagagcca gtggttgttg agacagttag agagaaaaag gaacctatcc tagtgttcc 180
 acctttacga agccgagcat acacaccacc tgaagatctc cagagtcgtt tggaaatcta 240
 cgttaaagaa gtttttgggt catctcttcc tagtaattgg caagacatct ccttgggaaga 300
 tagtcgtcta aagttcaatc ttctggctca tttagctgat gacttgggtc atgtagtccc 360
 taactccaga ctccaccaga tgtgcagggt tagagatgtt ctgtatttct ataagtccc 420
 tattcaagat agatctaaat ttgatgaact cagtgccagt aatctgcccc ccaatttgaa 480
 aatcacttgg agttactaag caattcgga gagaaacaca ttgaaatcac tgtctttccc 540
 tgagcaaggg ggctgctcat tagatctttt gatactttac catgtgaaat actaccagaa 600
 ctgtttctta aaccacttt ttctgtagag gaatgtatca tcttttttt tctcatatta 660
 caaatggaca aataacggac ttctatattt cataatttgc gaaaccttt ttaaatgaa 720
 attaggtcat tatttatgaa aagttttgag agggcactgt caacttgggt ttaagacagg 780
 aggacattgc aagttcacac ctctcataag cataaagtag ttgcaagaaa gtattttcat 840
 cctgttagga ttcatatcta agatagagtt atgcattgca catacacaaa taaactttta 900
 ttagatagat acctataaaa gaaacataaa agtatgttgt gtattactga cagttctaga 960
 ttaatttctt ttagaattaa agtagatttg ttaagtgaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaa

1027

<210> 49

<211> 1923

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 49

```

ctttcccga ggctggcaga tgcgcgtggt gcggctgctg cggctccggg cggctctgac 60
gctgctcggg gaggtcccc gccgcccggc ctcccgggt gtcccgggt cgcgcaggac 120
gcagaagggc agtggagcca ggtgggagaa ggagaagcac gaagacgggg tgaagtggag 180
acagctggag cacaagggcc cgtacttcgc accccatac gagccccctt cgcacggagt 240
gcgtttctt tatgaaggaa ggcctgtgag attgagcgtg gcagcggagg aggtcgccac 300
tttttatggg aggatgttag atcatgaata cacaacaaag gaggttttcc ggaagaactt 360
cttcaatgac tggcgaaagg aaatggcggg ggaagagagg gaagtcatca agagcctgga 420
caagtgtgac ttcacggaga tccacagata ctttgtggac aaggccgcag cccggaaagt 480
cctgagcagg gaggagaagc agaagctaaa agaagaggca gaaaaactt agcaagagtt 540
cggctactgt attttagatg gtcaccaaga aaaaataggc aacttcaaga ttgagccgcc 600
tggcttgttc cgtggccgtg gcgaccatcc caagatgggg atgctgaaga gaaggatcac 660
gccagaggat gtggttatca actgcagcag ggactcgaag atccccgagc cgccggcggg 720
gcaccagtgg aaggaggtgc gctccgataa caccgtcacg tggctggcag cttggaccga 780
gagcgttcag aactccatca agtacatcat gctgaacctt tgctcgaagc tgaaggggga 840
gacagcttgg cagaagtttg aaacagctcg acgcctgcgg ggatttgttg acgagatccg 900
ctcccagtac cgggctgact ggaagctctg ggaaatgaag acgagacagc gggcgggtggc 960
cctgtatttc atcgataagc tggcactgag agcaggaaat gagaaggagg acggtgaggc 1020
ggccgacacc gtgggctgct gticcctccg cgtggagcac gtccagctgc acccgaggc 1080
cgtggctgc caacacgtgg tggaaattga cticctgggg aaggactgca tccgtacta 1140
caacagagt cgggtggaga agccggtgta caagaactta cagctcttta tggagaacaa 1200
ggacccccgg gacgacctt tcgacaggct gaccacgacc agcctgaaca agcaccacca 1260
ggagctgatg gacgggctga cggccaaggt gtccggacc tacaacgct ccatcactct 1320
gcaggagcag ctgcggggcc tgacgcgcgc cgaggacagc atagcagcta agatcttatt 1380
ctacaaccga gccaaaccgag tcgtggccat tctctgcaac catcagcag caacccccag 1440
tacgttcgag aagtcgatgc agaattcca gacgaagatc caggcaaaga aggagcaggt 1500
ggctgaggcc agggcagagc tgaggagggc gagggctgag caciaagccc aaggggatgg 1560
caagtccagg agtgtcttg agaagaagag gcggctcctg gagaagctgc aggagcagct 1620
ggcgcagctg agtgtgcagg ccacggacaa ggaggagaac aagcaggtgg ccctgggcac 1680
gtccaagctc aactacctgg accccaggat cagcattgcc tggtgcaagc ggttcagggt 1740
gccagtggag aagatctaca gcaaaacaca gcgggagagg ttgcctggg ctctcgccat 1800
ggcaggagaa gactttgaat tctaacgacg agccgtgttg aaacttctt tgtatgtgtg 1860

```

tggtgttttt tcactattaa agcagtactg gggaattttg tacaataaaa aaaaaaaaaa 1920
 aaa 1923

<210> 50

<211> 1794

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 50

cacatataat aatagcaact cctggctcgac tgattgacca ctigaaacct ttcgatTTTT 60
 ccaagtgctg gcaagcgctt cctggcgagg ccgaggcgac ctggagtttg tgacgctgig 120
 atggtctaga ggctggagat tcaagatctg ggtgccatca ttttctgggt ctgttgatga 180
 ccctcttcca ggttacatac agcttacatc ttgcatcctc aagcgTTTT cttataaggc 240
 taaaaattca caaagcatat atcaatgaat caggaggatc tagatccgga tagtactaca 300
 gatgtgggag atgttacaaa tactgaagaa gaacttatta gagaatgtga agaaatgtgg 360
 aaagatatgg aagaatgtca gaataaatta tcacttattg gaactigaaac actcaccgat 420
 tcaaatgctc agctatcatt gttaattatg caagtaaaaat gttaaccgc tgaactcagt 480
 caatggcaga aaaaaacacc tgaaacaatt cccttgactg aagacgttct cataacatta 540
 ggaaaagaag agttccaaaa gctgagacaa gatctigaaa tggctactgic cactaaggag 600
 tcaaagaatg aaaagttaaa ggaagactta gaaaggaac aacgggtgggt ggatgaacag 660
 caacagataa tggaatctct taatgtacta cacagtgaat tgaaaaataa ggttgaaaca 720
 ttttctgaat caagaatctt taatgaactg aaaactaaaa tgcctaatat aaaagaatat 780
 aaggagaaac tcttgagtac ctigggcgag ttctlagaag accatitctc tctgcctgat 840
 agaagtgtta aaaagaaaaa gaaaaacatt caagaatcat ctgtaaacct gataacactg 900
 catgaaatgt tagagattct tataaataga ttatttgaig ticcacatga tccatatgtc 960
 aaaattagtg attccttttg gccaccttat gttagactgc tgctgcgtaa tggaattgcc 1020
 ttgagacatc cagaagatcc aaccgaata agattagaag ctttccatca gtaaaaggat 1080
 gttttctttt ttacacacagt aaaaattctt atcatccaag gatattggaa ccacaggact 1140
 atttggataa aaaacattat ttgcaaatta atgcgcatag tacttttatt gcaaaatggc 1200
 atgtgctgcc atctattatt catTTTTaaa tggcatctc ttattcagt agtgctttag 1260
 tgttttaaac tataatggata agaatgcagg tagataatat tctaggcata aaacatttaa 1320
 tgiaccttac ctcatgcaat attctttgga ttctttgtg atttatgata ttgctaatat 1380
 aatatTTTct taaaatatat aacaatatct tttatgcatt tgagttccag ctgggtgctc 1440
 tttatatTTa gaaattataa tgggaaggct atttaattta cagatgggtt taaaattgag 1500
 gtaatatctg aggtggcata atttaaaaaa atttagcaaa ttgttttcat atatactgtc 1560
 ttatttctag atttgtttta aatttgaata tgaaaaacta atggataaag ctagcataaa 1620
 attgatatTT tagtttgtat tattaatat tcatgttacc ttatatatta atctactctt 1680
 gattctgcta attattacca acaaaattgt attcatgaca ttttattaat cctctgtgaa 1740
 ttttctgtaa ataaaattat ttctgaaaat ctctaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1794

<210> 51

<211> 3205

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 51

aaaggggcaa gagctgagcg gaacaccggc ccgccgtcgc ggcagctgct tcacccctct 60
ctctgcagcc atggggctcc ctctgtggacc tctcgcgtct ctccctcttc tccaggtttg 120
ctggctgcag tgcgcggcct ccgagccgtg ccggggcgtc ttcagggagg ctgaagtgc 180
cttggaggcg ggaggcgcgg agcaggagcc cggccaggcg ctggggaaag tattcatggg 240
ctgcccctggg caagagccag ctctgttttag cactgataat gatgacttca ctgtgcggaa 300
tggcgagaca giccaggaaa gaaggctact gaaggaaagg aatccattga agatcttccc 360
atccaaacgt atcttacgaa gacacaagag agatigggtg gttgtctcaa tatctgtccc 420
tgaaaatggc aagggtccct tccccagag actgaatcag ctcaagtcta ataaagatag 480
agacaccaag attttctaca gcatcacggg gccgggggca gacagccccc ctgagggtgt 540
cttcgctgta gagaaggaga caggctgggt gttgttgaat aagccactgg accgggagga 600
gattgccaa g tatgagctct ttggccacgc tgtgtcagag aatgggtgct cagtggagga 660
cccatgaac atctccatca tcgtgaccga ccagaatgac cacaagccca agtttaccca 720
ggacaccttc cgaggagtg tcttagaggg agtctacca ggtacttctg tgatgcaggt 780
gacagccacg gatgaggatg atgcatcta cacttacaat ggggtgggtg ctacttccat 840
ccatagccaa gaaccaaagg acccacacga cctcatgtc accattcacc ggagcacagg 900
caccatcagc gtcacttcca gtggcctgga ccgggaaaaa gtccctgagt acacactgac 960
catccaggcc acagacatgg atggggacgg ctccaccacc acggcagtg cagtagtgga 1020
gatccttgat gccaatgaca atgctcccat gtttgacccc cagaagtacg aggcccatgt 1080
gcctgagaat gcagtgggcc atgaggtgca gaggctgacg gtcactgac tggacgcccc 1140
caactcacca gcgtggcgtg ccacctacct tatcatgggc ggtgacgacg gggaccattt 1200
taccatcacc acccacctg agagcaacca gggcatcctg acaaccagga agggtttgga 1260
ttitgaggcc aaaaaccagc acaccctgta cgttgaagt accaaccagg ccccttttgt 1320
gcigaagctc ccaacctcca cagccacat agtgggtccac gtggaggatg tgaatgaggc 1380
accigtgttt gtcccacct ccaaagtcgt tgagggtccag gagggcatcc ccactgggga 1440
gccigtgtgt gtctacactg cagaagaccc tgacaaggag aatcaaaaga tcagctaccg 1500
catcctgaga gaccagcag ggtggctagc catggacca gacagtgggc aggtcacagc 1560
tgtgggcacc ctgaccgtg aggatgagca gtttgtgagg aacaacatct atgaagtcat 1620
ggctctggcc atggacaatg gaagccctcc caccatggc acgggaaccc ttctgctaac 1680
actgattgat gtcaatgacc atggcccagt ccttagcccc cgtcagatca ccatctgcaa 1740
ccaaagccct gtgcgccagg tgctgaacat cagggacaag gacctgtctc cccacacctc 1800
ccctttccag gccagctca cagatgactc agacatctac tggacggcag aggtcaacga 1860
ggaaggtagc acagtggctt tgtccctgaa gaagttcctg aagcaggata catatgacgt 1920

73/271

```

gcacctttct ctgtctgacc atggcaacaa agagcagctg acggtgatca gggccactgt 1980
gtgcgactgc catggccatg tcgaaacctg ccttggaccc tgggaaggag gtttcatcct 2040
ccctgtgctg ggggctgtcc tggctctgct gticctcctg ctggtgctgc ttttgttgg 2100
gagaaagaag cggaagatca aggagcccc cctactccca gaagatgaca cccgtgacaa 2160
cgtcttctac tatggcgaag aggggggtgg cgaagaggac caggactatg acatcaccca 2220
gtccaccga ggictggagg ccaggccgga ggtggttctc cgcaatgacg tggcaccaac 2280
catcatcccg acaccaatgt accgtcctcg gccagccaac ccagatgaaa tcggcaactt 2340
tataattgag aacctgaagg cggctaacac agaccccaca gccccgccct acgacacct 2400
cttgggtgtc gactatgagg gcagcggctc cgacgccgcg tccctgagct ccttcacct 2460
ctccgccctcc gaccaagacc aagattacga ttatctgaac gagtggggca gccgttcaa 2520
gaagctggca gacatgtacg gtggcgggga ggacgactag gcggcctgcc tgcagggtg 2580
gggaccaaac gtcaggccac agagcatctc caaggggtct cagttccccc ttacgtgag 2640
gacitcggag ctgtcagga agtggccgta gcaacttggc ggagacaggc tatgagtcg 2700
acgttagagt ggttgcttcc ttagcctttc aggatggagg aatgtgggca gtttgacttc 2760
agcactgaaa acctctccac ctgggccagg gtigcctcag aggccaagtt tccagaagcc 2820
tcttacctgc cgtaaaatgc tcaacctgt gtccctgggc tgggcctgct gtgactgacc 2880
tacatggac tttctctctg gaatggaacc ttcttaggcc tcctggtgca acttaatttt 2940
tttttttaat gctatcttca aaacgttaga gaaagtctt caaaagtga gccagagct 3000
gtggggcca ctggccgtcc tgcatttctg gtttccagac cccaatgcct cccattcgga 3060
tggaatctctg cgtttttata ctgagtgtgc ctaggttgcc cttattttt tattttccct 3120
gttgcgttgc tatagatgaa ggggtaggac aatcgtgtat atgtactaga actttttat 3180
taaagaaact ttcccagaa aaaaa 3205

```

<210> 52

<211> 2781

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 52

```

atggatatgt ttctctcac ctgggttttc ttagccctct acttttcaag acaccaagtg 60
agaggccaac cagaccacc gtgcggaggt cgtttgaatt ccaaagatgc tggctataac 120
acctctcccg gttaccccca ggactacccc tccaccaga actgcgagtg gattgtttac 180
gccccgaac ccaaccagaa gattgtctc aacttcaacc ctacattiga aatcgagaag 240
cacgactgca agtatgactt tatcgagatt cgggatgggg acagtgaatc cgcagacctc 300
ctgggcaaac actgtgggaa catcgccccg cccaccaatc tctcctcggg ctccatgctc 360
tacatcaagt tcacctcca ctacgcccgg cagggggcag gcttctctct gcgctacgag 420
atcttcaaga caggctciga agattgttca aaaaacttca caagcccaa cgggaccatc 480
gaatctcctg ggtttcctga gaagtatcca cacaacttgg actgcacctt taccatccgt 540
gccaaacca agatggagat catcctgcag ttctgtatct ttgacctgga gcatgacctt 600

```

ttgcaggtagg	gagaggggga	ctgcaagtac	gattggctgg	acatctggga	tggeattcca	660
catgttggcc	ccctgattgg	caagtactgt	gggacaaaa	cacctctga	acttcgttca	720
tcgacgggga	tcctctccct	gacctttcac	acggacatgg	cggtaggcaa	ggaatggcttc	780
ctgcgcggtt	actacciggt	ccaccaagag	ccactagaga	actttcagtg	caatgttcct	840
ctgggcatgg	agtctggccg	gattgctaatt	gaacagatca	gtgcctcatc	tacctactct	900
gatgggaggt	ggaccctca	acaaagccgg	ctccatgggtg	atgacaatgg	ctggaccccc	960
aacttggatt	ccaacaagga	gtatctccag	gtggacctgc	gcitttttaac	catgctcacg	1020
gccatcgcaa	cacagggagc	gatttccagg	gaaacacaga	atggctacta	cgtcaaatcc	1080
tacaagctgg	aagtcagcac	taatggagag	gactggatgg	tgtaccggca	tggcaaaaac	1140
cacaaggtat	ttcaagccaa	caacgatgca	actgagggtg	tictgaacaa	gctccacgct	1200
ccactgctga	caaggtttgt	tagaatccgc	cctcagacct	ggcactcagg	tatcgccctc	1260
cggctggagc	tcttcggctg	cggggtcaca	gatgctccct	gctccaacat	gctgggggatg	1320
ctctcaggcc	tcattgcaga	ctcccagatc	tcgcctcttt	ccaccagga	atacctctgg	1380
agccccagtg	cagcccgctt	ggtcagcagc	cgctcgggct	ggttccctcg	aatccctcag	1440
gccagccccg	gtgaggagtg	gcttcaggta	gatctgggaa	caccaagac	agtgaagggt	1500
gtcatcatcc	agggagcccc	cggaggagac	agtatcactg	ctgtggaagc	cagagcattt	1560
gtgcgcaagt	tcaaagtctc	ctacagccta	aacggcaagg	actgggaata	caticaggac	1620
cccaggaccc	agcagccaaa	gctgttcgaa	gggaacatgc	actatgacac	ccctgacatc	1680
cgaaggtttg	accccatlcc	ggcacagtat	gtgcgggtat	acccggagag	gtggctgccc	1740
gcggggattg	ggatgcggct	ggagggtgctg	ggctgtgact	ggacagactc	caagcccacg	1800
gtaaaaacgc	tgggaccac	tgtgaagagc	gaagagacaa	ccacccccia	ccccaccgaa	1860
gaggaggcca	cagagtgtgg	ggagaactgc	agctttgagg	atgacaaaga	tttgcagctc	1920
cttctgggat	tcaattgcaa	cttcgatttc	ctcgaggagc	cctgtgggtg	gatgtatgac	1980
catgccaaat	ggctccggac	cacctgggcc	agcagctcca	gccccaaacga	ccggacgttt	2040
ccagatgaca	ggaatttctt	gcggctgcag	agtacagcc	agagagaggg	ccagtatgcc	2100
cggctcatca	gccccctgt	ccacctgccc	cgaagcccgg	tgtgcatgga	gttccagtac	2160
caggccacgg	gcggccgagg	ggtaggcgtg	cagggtggtgc	gggaagccag	ccaggagagc	2220
aagtltgctgt	gggtcatccg	tgaggaccag	ggcggcgagt	ggaagcacgg	gcggatcatc	2280
ctgcccagct	acgacatgga	gtaccagatt	gtgttcgagg	gagtgatagg	gaaaggacgt	2340
tccggagaga	ttgccattga	tgacattcgg	ataagcactg	atgtcccact	ggagaactgc	2400
atggaacca	tctcggtttt	tgcagttggac	atcccagaaa	tacatgagag	agaaggataat	2460
gaagatgaaa	ttgatgatga	atagcaggtg	gacttgagca	attcttcttc	tgcaacctca	2520
gggtctggcg	ccccctcgac	cgacaaagaa	aagagctggc	tgtacacctt	ggatccccatc	2580
ctcatcacca	tcatcgccat	gagctcactg	ggcgtccctc	tggggggccac	ctgtgcaggc	2640
ctctgtctct	actgcacctg	tctctactcg	ggcctgagct	cccgaagctg	caccacacig	2700
gagaactaca	acttcgagct	ctacgatggc	cttaagcaca	aggtaagat	gaaccaccaa	2760
aagtgtgtgt	ccgaggcatg	a				2781

<210> 53

<211> 1294

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 53

```

caaagccaca ggcaggtgca ggcgcagccg cggcgagagc gtatggagcc gagccgttag      60
cgcgcgccgt cggtagagta gtccgtccgt ccgtccgtcc gtccggggcgc cgcagctccc      120
gccaggccca gcggccccgg cccctcgtct ccccgacccc ggagccaccc ggtggagcgg      180
gccttgccgc ggcagccatg tccatgggcc tggagatcac gggcacccgc ctggccgtgc      240
tgggctggct gggcaccatc gtgtgtctgc cgttgcccat gtggcgcggtg tcggccctta      300
tcggcagcaa catcatcacg tcgcagaaca tctgggaggg cctgtggatg aactgcgtgg      360
tgcagagcac cggccagatg cagtgcagg tgtacgactc gctgtctggca ctgccacagg      420
accttcaggc ggcccgcgcc ctcatcgtgg tggccatcct gctggccgcc ttcgggctgc      480
tagtggcgct ggtgggcgcc cagtgcacca actgcgtgca ggacgacacg gccaaaggcca      540
agatcaccat cgtggcaggc gtgtgtttcc ttctcgccgc cctgtctacc ctctgtccgg      600
tgtcctggtc ggccaacacc attatccggg acttctacaa ccccggtgtg cccgaggcgc      660
agaagcgcgga gatgggcgcg ggcctgtacg tgggctgggc ggccgcggcg ctgcagctgc      720
tggggggcgc gctgtcttgc tgcctgtgtc cccacgcga gaagaagtac acggccacca      780
aggctgtcta ctccgcgccg cgctccaccg gcccgggagc cagcctgggc acaggctacg      840
accgcaagga ctacgtctaa gggacagacg caggagagacc ccaccaccac caccaccacc      900
aacaccacca ccaccaccgc gagctggagc gcgcaccagg ccatccagcg tgcagccttg      960
cctcggaggc cagcccaccc ccagaagcca ggaagccccc gcgctggact ggggcagctt     1020
ccccagcagc cacggctttg cgggccgggc agtcgacttc ggggcccagg gaccaacctg     1080
catggactgt gaaacctcac ccttctggag cacggggcct ggggtgaccgc caatactiga     1140
ccaccccgtc gagccccatc gggccgctgc ccccatgtct gcgctgggca gggaccggca     1200
gccctggaag gggcacttga tatittttcaa taaaagcctt tcgttttgca aaaaaaaaaa     1260
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa                                     1294

```

<210> 54

<211> 1712

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 54

```

ggcacgaggg gcagctgtcg gctggaagga actggcttgc tcacacttgc tggcttgcgc      60
atcaggactg gctttatctc ctgactcacg gtgcaaaggt gcactctgcg aacgtaagt      120
ccgtccccag cgcttggaaat cctacggccc ccacagccgg atccccacag ccttccaggt      180
cctcaactcc cgcggacgtt gaacaatggc ctccatgggg ctacaggtaa tgggcatcgc      240
gctggccgtc ctgggctggc tggccgtcat gctgtgtctc gcgctgcca tgtggcgctg      300

```

gacggccttc atcggcagca acattgtcac ctgcagacc atctgggagg gcctatggat 360
 gaactgcgtg gtcagagca cggccagat gcagtgaag gtgtacgact cgctgctggc 420
 actgccgcag gacctgcagg cggcccgcgc cctcgtcatc atcagcatca tcgtggctgc 480
 tctgggcgtg ctgctgtccg tgggtggggg caagtgtacc aactgcctgg aggatgaaag 540
 cgccaaggcc aagaccatga tcgtggcggg cgtggtgttc ctgttggccg gccttatggt 600
 gatagtccg gtgtcctgga cggcccacaa catcatccaa gacttctaca atccgttgg 660
 ggcttccggg cagaagcggg agatgggtgc ctgcctctac gtcggctggg ccgcttccg 720
 cctgctgctc ctggcgggg ggctgtttg ctgcaactgt ccaccccgca cagacaagcc 780
 ttactccgcc aagtattctg ctgcccgtc tctgtctgcc agcaactacg tgtaagggtgc 840
 cacggctcca ctctgttct ctctgtttg ttcttccctg gactgagctc agcgcaggct 900
 gtgacccag gaggccctg ccacgggcca ctggctgtg gggactggg actgggcaga 960
 gactgagcca ggcaggaagg cagcagcctt cagcctctct gggccactcg gacaacttcc 1020
 caaggccgcc tctgtctagc aagaacagag tccaccttc tctggatatt ggggaggac 1080
 ggaagtaca ggggtgtgtg gtggagtggg gagctggctt ctgctggcca ggatggctta 1140
 accctgactt tgggatctgc ctgcatcggg gtggccact gtcccatctt acattttccc 1200
 cactctgtct gctgtcatct cctctgttgc gggtaggcct tgataacc tctgggactg 1260
 tgccttgc acgaaacc gcgccagga gtatggctga ggcttggcc acccactgc 1320
 ctgggaagtg cagagtggat ggacgggttt agaggggagg ggcgaagggtg ctgtaaacag 1380
 gtttgggcag tgggtgggga gggggccaga gaggcggctc aggttggcca gctctgtggc 1440
 ctcaggactc tctgctcac ccgttcagc ccaggggccc tggagactga tccctctga 1500
 gtcctctgcc cttccaagg aactaatga gcctgggagg gtggcaggga ggaggggaca 1560
 gcttaccct tggaaatcct ggggtttttc ctcttcttc ttgttgggtt ctgttttgta 1620
 atttaagaag agctattcat cactgtaatt attattatt tctacaataa atgggacctg 1680
 tgcacaggaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1712

<210> 55

<211> 2820

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 55

ggcgggttcg cggccgaag gctgagagct ggcgtgctc gtgccctgtg tgccagacgg 60
 cggagctccg cggccggacc ccgcgcccc gccttgcctg cgactggagt ttgggggaag 120
 aaactctctt gcgcccgaga agatttctt ctgcgcgaag ggacagcgaa agatgagggt 180
 ggcaggaaga gaaggcgctt tctgtctgcc ggggtcgcag cgcgagaggg cagtgccatg 240
 ttcttctcca tctagtggc gctgtgcctg tggctgcacc tggcgctggg cgtgcgcggc 300
 gcgcccctgc aggcggtgc catccctatg tgccggcaca tgccctggaa catcacgcgg 360
 atgcccacc acctgcacca cagcacgcag gagaacgcca tcttggccat cgagcagtac 420
 gaggagctgg tggacgtgaa ctgcagcgcc gtgcctgcct tcttctctg tgccatgtac 480

gcgcccattt	gcaccctgga	gttcctgcac	gaccctatca	agccgtgcaa	gtcgggtgtgc	540
caacgcgcgc	gcgacgactg	cgagcccctc	atgaagatgt	acaaccacag	ctggccccgaa	600
agcctggcct	gcgacgagct	gcctgtctat	gaccgtggcg	tgtgcatitc	gcctgaagcc	660
atcgtcacgg	acctcccgga	ggatgttaag	tggatagaca	tcacaccaga	catgatggta	720
caggaaaggc	ctcttgatgt	tgactgtaaa	cgcctaagcc	ccgatcgggtg	caagtgtaaa	780
aaggtgaagc	caactttggc	aacgtatctc	agcaaaaact	acagctatgt	tattcatgcc	840
aaaataaaaag	ctgtgcagag	gagtggtgtc	aatgagggtca	caacgggtggt	ggatgtaaaa	900
gagatcttca	agtcctcatc	acccatccct	cgaactcaag	tcccgtcat	tacaaattct	960
tcttgccagt	gtccacacat	cctgccccat	caagatgttc	tcatcatgtg	ttacgagttg	1020
cgttcaagga	tgatgttctt	tgaaaattgc	ttagttgaaa	aatggagaga	tcagcttagt	1080
aaaagatcca	tacagtggga	agagaggctg	caggaacagc	ggagaacagt	tcaggacaag	1140
aagaaaacag	ccgggcgcac	cagtcgtagt	aatcccccca	aaccaaaggg	aaagcctcct	1200
gctcccaaac	cagccagtcc	caagaagaac	attaaaacta	ggagtgccca	gaagagaaca	1260
aaccgaaaaa	gagtgtgagc	taactagttt	caaagcgga	gacttccgac	ttccttacag	1320
gatgaggctg	ggcattgcct	gggacagcct	atgtaaggcc	atgtgccctt	tgccctaaca	1380
actactgca	gtgctcttca	tagacacatc	ttgcagcatt	tttcttaagg	ctatgtcttca	1440
gtttttcttt	gtaagccatc	acaagccata	gtggtaggtt	tgcccttttg	tacagaaggt	1500
gagttaaagc	tgggtggaaaa	ggcttatgtc	attgcattca	gagtaacctg	tgtgcatact	1560
ctagaagagt	agggaaaaata	atgcttggtt	caattcgacc	taataatgtc	attgtaaaat	1620
aatgccata	tttcaaacaa	aacacgtaat	ttttttacag	tatgttttat	taccttttga	1680
tatctgttgt	tgcaatgtta	gtgatgtttt	aaaatgtgat	gaaaatataa	tgtttttaag	1740
aaggaacagt	agtggaatga	atgttaaaaag	atctttatgt	gtttatggtc	tgcagaagga	1800
tttttgtgat	gaaaggggat	tttttgaaaa	attagagaag	tagcataatg	aaaattataa	1860
tgtgtttttt	taccaatgac	ttcagtttct	gttttttagct	agaaacttaa	aaacaaaaat	1920
aataataaag	aaaaataaat	aaaaaggaga	ggcagacaat	gtctggattc	ctgttttttg	1980
gttacctgat	ttccatgac	atgatgtctc	ttgtcaacac	cctcttaagc	agcaccagaa	2040
acagtgagtt	tgtctgtacc	attaggagtt	aggtactaat	tagttggcta	atgctcaagt	2100
attttatacc	cacaagagag	gtatgtcact	catcttactt	cccaggacat	ccaccctgag	2160
aataatttga	caagcttaaa	aatggccttc	atgtgagtgc	caaattttgt	ttttcttcat	2220
ttaaatattt	tctttgccta	aatacatgtg	agaggagtta	aatataaatg	tacagagagg	2280
aaagttgagt	tccacctctg	aaatgagaat	tacttgacag	ttgggatact	ttaatcagaa	2340
aaaaagaact	tatttgcagc	attttatcaa	caaatttcat	aattgtggac	aattggaggc	2400
atttatttta	aaaaacaatt	ttattggcct	tttgctaaca	cagtaagcat	gtattttata	2460
aggcattcaa	taaatgcaca	acgccccaaag	gaaataaaaat	cctatctaat	cctactctcc	2520
actacacaga	ggtaatcact	attagtattt	tggcataatta	ttctccaggt	gtttgcttat	2580
gcacttataa	aatgatttga	acaaataaaa	ctaggaacct	gtatacatgt	gtttcataac	2640
ctgcctcctt	tgcttggccc	tttattgaga	taagttttcc	tgtcaagaaa	gcagaaacca	2700

tctcatttct aacagctgig ttatattcca tagtatgcat tactcaacaa actgtttgtgc 2760
 tattggatac ttaggtgggt tcttcactga caatactgaa taaacatctc accggaattc 2820

<210> 56

<211> 1858

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 56

gcctcggccc cgccccctgg ccgcgtggct gcgcgtcctg gcctttgccg ataaagtgtg 60
 ttgacgccgg cccggcggcg ggtcacgtga gcggaaaatg gcggccccgg caggcggcgg 120
 aggcctcccg gtgtcggcgc tggccccgaa cggccggcgc cacacggcga aggtgacgcc 180
 gagcaccgtg ctgcttcagg ttctggagga cacgtgccgg cggcaggact tcaacccttg 240
 tgaatatgat ctgaagtttc agaggagcgt gctcgacctt tctctccagt ggagatttgc 300
 caacctgccc aacaatgcca agctggagat ggtgcccgct tcccggagcc gtgagggggc 360
 tgagaacaatg gttcgcatcg ctttgcagct ggacgatggc tcgaggttgc aggactcttt 420
 ctgttcaggc cagaccctct gggagcttct cagccatttt ccacagatca gggagtgcct 480
 gcagcaccctc ggccggggcca cccagctctg cgtgtacacg agggatgagg tgacgggtga 540
 agctgccctg cggggcacga cgctgcagtc gctgggcctg accgggggca gcgccaccat 600
 caggtttgtc atgaagtgtc acgacccctg gggcaagacc ccaggaagcc tgggctcgtc 660
 agcgtcggct ggccaggcag ccgccagcgc tccacttccc ttggaatctg gggagctcag 720
 ccgcggcgac ttgagccgtc cggaggacgc ggacacctca gggccctgct gcgagcacac 780
 tcaggagaag cagagcacia gggcaccgcg agctgcccc tttgttcttt tctcgggtgg 840
 gggacagaga ctgggggggc ctcttgggac cagaggcct ctgacatcat ctacagctaa 900
 gttgccgaag tccctctcca gccctggagg cccctccaag ccaaagaagt ccaagtcggg 960
 ccaggatccc cagcaggagc aggagcagga gcgggagcgg gatccccagc aggagcagga 1020
 gcgggagcgg cccgtggacc gggagcccgt ggaccgggag ccggtgggtg gccacccga 1080
 cctggaggag cggctgcagg cctggccagc ggagctgcct gatgagttct ttgagctgac 1140
 ggtggacgac gtgagaagac gcttggccca gctcaagagt gagcgggaagc gccttgaaga 1200
 agccccctg gtgaccaagg ccttcaggga ggccagata aaggagaagc tggagcgcta 1260
 cccaaagggt gctctgaggg tctgttccc cgaccgtac gtcctacagg gcttcttccg 1320
 cccagcgag acagtggggg acttgcgaga ctctgtgagg agccacctgg ggaacccga 1380
 gctgtcattt tacctgttca tcacccctcc aaaaacagtc ctggacgacc acacgcagac 1440
 cctctttcag gcgaacctt tcccggcgc tctgtgtcac ttgggagccg aggagccggc 1500
 aggtgtctac ctggagcctg gcctgttga gcatgccatc tccccatctg cggccgacgt 1560
 gctgggtggc aggtacatgt ccaggcgcgc cgggtccctt tccccattgc cagccccga 1620
 ccttgcacct aagtctgagc cagctgttga ggagggggcg ctggtcccc ctgagcccat 1680
 cccagggacg gccagcccc tgaagaggag cctgggcaag gtgcccaggt ggctgaagct 1740
 gccggccagc aagaggtgag agctgccagc ctgagggtgc cactccgcca gccacaggac 1800

cacctctctt gccagcagga ataaagactt gtgcatccct caaaaaaaaa aaaaaaaa 1858

<210> 57

<211> 493

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 57

gccacttctc ticccttcat tcttcgccag gctctctgct gactcaagtt cttcagttca 60

cgatcttcta gtgcagcga tgagtcacg agtgagatca agatccagag gaagaggaga 120

tggtcaggag gctcccgatg tggttgcatt cgtggctccc ggtgaatctc agcaagagga 180

accaccaact gacaatcagg atattgaacc tggacaagag agagaaggaa cacctccgat 240

cgaagaacgt aaagtagaag gtgattgcca ggaaatggat ctggaaaaga ctggagtgga 300

gcgtggagat ggctctgatg taaaagagaa gactccacct aatcctaagc atgctaagac 360

taaagaagca ggagatgggc agccataagt taaaaagaag acaagctgaa gctacacaca 420

tggctgatgt cacattgaaa atgtgactga aaatttgaaa attctctcaa taaagtttga 480

gttttctctg aag 493

<210> 58

<211> 2957

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 58

gccagtcacc ttcagtttct ggagctggcc gtcaacatgt cctttcctaa ggcgcccttg 60

aaacgattca atgacccttc tggttgtgca ccatctccag gtgcttaatga tgttaaaact 120

ttagaagtat tgaaaggacc agtatcctti cagaaatcac aaagatttaa acaacaaaaa 180

gaatctaaac aaaatcttaa tgttgacaaa gatactacct tgcctgcttc agctagaaaa 240

gttaagtctt cggaatcaaa gattcgtgtt ctctacagg aacgtgggtgc ccaggacagc 300

cggatccagg atctggaaac tgagtiggaa aagaatggaag caaggctaaa tgcctgacta 360

agggaaaaaa catctctctc tgcaataaat gctacacttg aaaaacaact tatitgaatig 420

accaggacta atgaactact aaaatctaaag tttcttgaaa atggtaacca gaagaatttg 480

agaattctaa gcttggagti gatgaaacti agaaacaaaa gagaaacaaa gatgaggggt 540

atgatggcta agcaagaagg catggagatg aagctgcagg tcacccaaag gagtctcgaa 600

gagtctcaag ggaaaatagc ccaactggag ggaaaacttg tttaaataga gaaagaaaag 660

attgatgaaa aatctigaaac agaaaaactc ttggaatata tcgaagaaat tagttgtgct 720

tcagatcaag tggaaaaata caagctagat atigcccagt tagaagaaaa ttigaaaagag 780

aagaatgatg aaattttaag ccttaagcag tcctttgagg agaataattgt tataattatct 840

aaacaagtag aagatctaaa tigtgaaatgt cagctgcttg aaaaagaaaa agaagaccat 900

gtcaacagga atagagaaca caacgaaaaa ctaaatgcag agatgcaaaa cttaaaacag 960

aagtttatct ttgaacaaca ggaacgtgaa aagcttcaac aaaaagaatt acaaatgat 1020

```

tcacttcigc aacaagagaa agaattatct tcgagtcctc atcagaagct ctgttccttt 1080
caagaggaaa iggttaaaga gaagaatctg tttaggaag aattaaagca aacactggat 1140
gagcttgata aattacagca aaaggaggaa caagctgaaa ggctgggtcaa gcaattggaa 1200
gaggaagcaa aatctagagc tgaagaatta aaactcctag aagaaaagct gaaaggggag 1260
gaggctgaac tggagaaaag tagtgctgct cataccagg ccaccctgct ttgcaggaa 1320
aaglatgaca glatgggtgca aagccttgaa gatgttactg ctcaatttga aagctataaa 1380
gcgttaacag ccagtgagat agaagatctt aagctggaga actcatcatt acaggaaaaa 1440
gcggccaagg ctgggaaaaa tgcagaggat gttagcctc agattttggc aactgagagc 1500
tcaaatcaag aatatgtaag gatgcttcta gatctgcaga ccaagtcagc actaaaggaa 1560
acagaaatta aagaaatcac agtttctttt ctcaaaaaa taactgattt gcagaaccaa 1620
ctcaagcaac aggaggaaga ctttagaaaa cagctggaag atgaagaagg aagaaaagct 1680
gaaaaagaaa atacaacagc agaattaact gaagaaatta acaagtggcg tctcctctat 1740
gaagaactat ataataaac aaaacctttt cagctacaac tagatgcttt tgaagtagaa 1800
aacaggcat tgttgaatga acatgggtgca gctcaggaac agctaaataa aataagagat 1860
tcatatgcta aattattggg tcatcagaat ttgaacaaa aaatcaagca tgttgtgaag 1920
ttgaaagatg aaaatagcca actcaaatcg gaaglatcaa aactccgctg tcagcttgct 1980
aaaaaaaaac aaagtgagac aaaacttcaa gaggaattga ataaagtctt aggtatcaaa 2040
cactttgatc ctcaaaaggc ttttcatcat gaaagtaaag aaaattttgc cctgaagacc 2100
ccattaaaag aaggcaatc aaactgttac cgagctccta tggagtgtca agaatcatgg 2160
aagtaaacat ctgagaaacc tgttgaagat tatttcattc gtcttgttgt tattgatgtt 2220
gctgttatta tatttgacat gggtatttta taatgttgtt tttaatttta actgccaatc 2280
cttaaatatg tgaaaggaac attttttacc aaagtgtctt ttgacatttt atttttctt 2340
gcaaatacct cctcccta at gctcaccttt atcacctcat tctgaaccct ttcgctggct 2400
ttccagctta gaatgcatct catcaactta aaagtcagta tcatattatt atcctcctgt 2460
tctgaaacct tagtttcaag agtctaaacc ccagattctt cagcttgatc ctggaggctt 2520
tttctagtct gagcttcttt agctaggcta aaacaccttg gcttgttatt gcctctactt 2580
tgattctgat aatgctcact tggctctacc tattatcctt ctacttgtcc agttcaaata 2640
agaaataagg acaagcctaa ctcatagaa acctctctat ttttaatcag ttgtttaata 2700
atttacaggt tcttaggctc catcctgttt gtatgaaatt ataatctgtg gattggcctt 2760
taagcctgca ttcttaacaa actcttcagt taattcttag atacactaaa aatctgagaa 2820
actctacatg taactatttc tttagagttt gtcataact gcttgctcct tgcatgtcta 2880
ctcagcatit gaitaacatt tgtgtaatat gaaataaaat tacacagtaa gtcatttaac 2940
caaaaaaaaa aaaaaaa 2957

```

<210> 59

<211> 6399

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 59

catccttcct	gtcttcgcag	aggagtcctc	gcgtgaaata	agcgggtttt	gaaaacaaaa	60
aaaagaagga	gtggaagagg	gggccaggat	ccaggcctcc	atccccacag	aagtgaagct	120
acagctggga	ggcttcctcc	caccccaacc	gtcaccctgg	gtcccgactg	cccacctcct	180
cctcctcccc	ctccccccaa	caacaacaac	aacaacaact	ccaagcacac	cggccataag	240
agtgcgtgtg	tccccaacat	gaccgaacga	agaagggacg	agctctctga	agagatcaac	300
aacttaagag	agaaggatcat	gaagcagtcg	gaggagaaca	acaacctgca	gagccagggtg	360
cagaagctca	cagaggagaa	caccaccctt	cgagagcaag	tggaaccac	ccctgaggat	420
gaggatgatg	acatcgagct	ccgcgggtgct	gcagcagctg	ctgcccacc	ccctccaata	480
gaggaagagt	gccagaaga	cctcccagag	aagttcgatg	gcaaccacga	catgctggct	540
cttttcatgg	cccagtgcca	gatcttcatg	gaaaagagca	ccagggattt	ctcagttgat	600
cgtgtccgtg	tctgttctgt	gacaagcatg	atgaccggcc	gtgctgcccg	tggggcctca	660
gcaaagctgg	agcgctccca	ctacctgatg	cacaactacc	cagctttcat	gatggaaatg	720
aagcatgtct	ttgaagaccc	tcagaggcga	gaggttgcca	aacgcaagat	cagacgcctg	780
cgccaaggca	tggggctctgt	catcgactac	tccaatgctt	tccagatgat	tgcccaggac	840
ctggattgga	acgagcctgc	gctgattgac	cagtaccacg	agggcctcag	cgaccacatt	900
caggaggagc	tctccacct	cgaggctgcc	aagtcgctgt	ctgctctgat	tgggcagtgc	960
attcacattg	agagaaggct	ggccagggct	gctgcagctc	gcaagccacg	ctcgccaccc	1020
cgggcgctgg	tgttgccctca	cattgcaagc	caccaccagg	tagatccaac	cgagccgggtg	1080
ggagggtgcc	gcatgcgcct	gacgcaggaa	gaaaaagaaa	gacgcagaaa	gctgaacctg	1140
tgcctctact	gtggaacagg	aggctactac	gctgacaatt	gtcctgccaa	ggcctcaaag	1200
tcttcgccgg	cgggaaactc	cccggccccg	ctgtagaggg	accctcagcg	accggggccag	1260
aaataataag	gtccccacaa	gatgatgcct	catctccaca	cttgcaagtg	atgctccaga	1320
ttcatcttcc	gggcagacac	accctgttcg	tccgagccat	gatcgattct	ggtgcttctg	1380
gcaacttcat	tgatcacgaa	tatgttgctc	aaaatggaat	tcctctaaga	atcaaggact	1440
ggccaatact	tgtggaagca	attgatgggc	gccccatagc	atcgggccca	gttgtccacg	1500
aaactcacga	cctgatagtt	gacctgggag	atcaccgaga	ggtgctgtca	tttgatgtga	1560
ctcagtctcc	attcttccct	gtcgtcctag	gggttcgctg	gctgagcaca	catgatccca	1620
atatcacatg	gagcactcga	tctatcgtct	tigattctga	atactgccgc	taccactgcc	1680
ggatgtattc	tccaatacca	ccatcgctcc	caccaccagc	accacaaccg	ccactctatt	1740
atccagtaga	tggatacaga	gtttaccaac	cagtgaggta	ttactatgtc	cagaatgtgt	1800
acactccagt	agatgagcac	gtctacccag	atcaccgcct	ggttgacctt	cacatagaaa	1860
tgatacctgg	agcacacagt	attcccagtg	gacatgtgtg	ttcactgtcc	gaacctgaaa	1920
tggcagctct	tcgagatitt	gtggcaagaa	atgtaaaaga	tgggctaatt	actccaacga	1980
ttgcacctaa	tggagcccaa	gttctccagg	tgaagagggg	giggaaactg	caagtttctt	2040
atgattgccg	agctccaaac	aattttacta	tccagaatca	gtatcctcgc	ctatctattc	2100
caaatttaga	agaccaagca	cacctggcaa	cgtacactga	attcgtacct	caaataacctg	2160

gataccaaac	ataccccaca	tatgccgcgt	acccgaccta	cccagtagga	ttcgccctggt	2220
acccagtggg	acgagacgga	caaggaagat	cactatatgt	acctgtgatg	atcacttgga	2280
atccacactg	gtaccgccag	cctccggtac	cacagtaccc	gccgccacag	ccgccgcctc	2340
caccaccacc	accgccgccg	cctccatctt	acagtaccct	gtaaatacct	gtcatgtcct	2400
tcaggatctc	igccctcaaa	atttatctct	gttcagcttc	tcaatcagtg	actgtgtgct	2460
aaatitttagg	ctactgtatc	ttcaggccac	ctgaggcaca	tcctctctga	aacggctatg	2520
gaaggttagg	gccactctgg	actggcacac	atcctaaagc	accaaagac	cttcaacatt	2580
ttctgagagc	aacagagtat	ttgccaataa	atgatctctc	atitttccac	cttgactgcc	2640
aatctaacta	acaataatta	ataagtttac	tttccagcca	gtccttggaag	tctgggtttt	2700
acctgccaaa	acctccatca	ccatctaaat	tataggctgc	caaatttgct	gittaacatt	2760
tacagagaag	ctgatacaaa	cgcaggaaat	gctgattict	ttatggaggg	ggagacgagg	2820
aggaggagga	catgactttt	cttgcggttt	cggtaacctc	tttttaaatac	actggaggac	2880
tgaggcctta	ttaaggaagc	caaaattatc	ggtgcagtgt	ggaaaggcct	ccgtgatcct	2940
ctcgctgcac	ccttagaaac	ttcacgctct	tcaaaactcca	tttccatggt	tctgttaatt	3000
ctcaaggagc	agcaactcga	ctggttctcc	caggagcagg	aaaaaccctt	gtgacatgaa	3060
acatctcagg	cctgaaaaga	aagtgtctct	tcagatggac	tcttgcattg	taagactatg	3120
tcttcacatc	atgggtgcaa	tcacatgtac	ccaatgactc	cggctttgac	acaacacctt	3180
accatcatca	tgccatgatg	gcttccacaa	agcattaaac	ctggtaacca	gagattactg	3240
gtggctccag	cgttgttaga	tgttcatgaa	atgtgaccac	ctctcaatca	cctttgaggg	3300
ctaaagagta	gcacatcaaa	aggactccaa	aatcccatat	ccaactctta	agagatttgt	3360
cctggtiactt	cagaaagaat	tttcatgagt	gttcttaatt	ggctggaaaa	gcaccagctg	3420
acgttttggg	agaatctatc	catgtgtctg	cctccatatg	catctgggca	tttcatcttc	3480
agtcacctca	ttagactgta	gcattaggat	gtgtggagag	aggagaaatg	atttagcacc	3540
cagattcaca	ctcctatgcc	tggaaggggg	acatctttga	agaagaggaa	ttagggctgt	3600
ggacactgtc	ttgaggatgt	ggacttccct	agttagctcc	acattacttg	atggtaacca	3660
cttcaaaagg	atcagaatcc	acgtaatgaa	aaaggctccct	ctagaggatg	gagctgatgt	3720
gaagctgcc	atggatgaaa	agcctcagaa	agcaactcaa	aggactcaaa	gcaacggaca	3780
acacaagagt	tgtcttcagc	ccagtgcac	ctctgatgtc	ccciggaagc	tttgtgctaa	3840
cctgggactg	cctgacttcc	tttagccctg	tccttgccta	ctaccttgaa	ctgttttatc	3900
taacctctct	ttttctgttt	aattctttgc	tactgccatt	gacctgtctg	caggatttgt	3960
gtcattttcc	tgccctggtg	ctgagactcc	attttgcctc	cacacacaga	gatgtaagag	4020
gcaggcttta	attgccaaag	cacagtttga	gcagtagaaa	acaacatggt	gtatatctca	4080
aattgccctga	catgaagagg	agtctaacgg	tgaagtctca	cttttcatca	gcatcatctt	4140
tcacatgttc	attatcatcy	gctcttattc	tttgcattgt	taaacacttt	aaaatTTTTT	4200
agtataattt	ttagtgtgtt	ttgaagtgtt	gactaggctt	tcaaaaactt	ccatttgaat	4260
tacaaagcac	tatccagttc	ttattgttaa	actaagtaaa	aatgataagt	aacatagtgt	4320
aaaatatctc	tttactgtga	acttcttaca	atgccttgaa	tgagaggctc	ctcagaactg	4380

gagcatttgi ataataattc atcctgttca tcttcaattt taacatcata tataatttca 4440
 attctatcaa ttgggccttt aaaaatcata taaaaggata taaaatttga aaagagaaac 4500
 ctaattggct attaatcca aaacaacttt ttttttccct tcaatggaat cagaaagctt 4560
 gtcaatcact catgtgtttt agagtaatta cttttaaaat gggtcatttg tgcitctgaa 4620
 ctattttgaa gagtcacttc tgtttacctc aagtatcaat tcacctcca tacatttgaa 4680
 ttcaagtigt tttttgtcaa atttacagtt gtcaattgat cttcaagctg cagggtgcct 4740
 agaaatgggc cgttgtctgt agccctggca tgtgcacacg gacatttgcc accactgcaa 4800
 gcaaaagtct ggagaagttc accaacgaca agaacgatta gggaaaatat gctgctgtgg 4860
 gttacaact cagaaagtc ctgatccaca ttgggtgtt tactaaagct tgtgattaac 4920
 tttttggcag tgtgtactat gctctattgc tataatgct atctataaat gtagatgtta 4980
 aggataagta attctaaatt tattattcta tagttttgaa gtttggttaa gtttcctttc 5040
 actcaattga tttattttgt tgttaatcaa atttatgtta attggatcct ttaatttttt 5100
 ttggcattt tccaacaaaa atggctttat tcataagaaa ggaaaaaat caatggaatt 5160
 tgatatctaa agaagttaga aaggagcaa aataaaaaac ataaaggaga tagatgaatt 5220
 agtaagcaaa tcagtagtcg agttttcaa actggcaaaa ttaattaatt gacttttagc 5280
 ccaaatttac attgttaatt aatcaagaa ggaagaagat ctaagagctc ccatgatag 5340
 gcaagcctag agagaactag ctaaaattat catgctagga tattgaaaca cagaaagttt 5400
 acatacattt atgaagggtc aatttagttt ggacagttag gtatttgtct tagtggaaaa 5460
 aaggagaatt agtctgatca aatcgtgaag taatacagtg aacttgcagg tgcacaaaat 5520
 aagagggccca catctatatg gtgcagtcg gaattctgtt taagtttgta ggtacctctt 5580
 ggacttctga attgatccag ttgtcatcca ccacagacat ctcacatcag atacagacag 5640
 ttccaagatt gacaacagag aacaacctgc tggaaagacc tgggcagaaa tggagagccc 5700
 tgcgggaacc atgtacatt ttcatctaaa gagagaatgc acatctgatg agactgaaag 5760
 ttctttgttg ttttagattg tagaatggta ttgaatttgt ctgtggaaaa ttgcatgtct 5820
 tttatttctt tgtgtaatca agtttaagta ataggggata tataatcata agcattttag 5880
 ggtgggaggg actattaagt aattttaagt gggtaggggt atttagaatg ttagaataat 5940
 attatgtatt agatatcgt ataagtgagc atgcgtactt acttgtaacc ctttacccta 6000
 taattgctat ccttaaagat ttcaaataaa ctggaggga actgcaggga gaccaactta 6060
 tttagagcga attggacatg gataaaaacc ccagtgggag aaagttcaaa ggtgattaga 6120
 ttaataattt aatagaggat gagtgacctc tgataaatta ctgctagaat gaacttgta 6180
 atgatggatg gtaaattttc atggaagtta taaaagtat aaataaaaac ccttgctttt 6240
 acccctgtca gttagccctcc tcttaccact gaaccccat gcccctaccc ctccctctaa 6300
 ctttattgct gtattctctt cactctatat ttctctctat ttgctaatat tgcattgctg 6360
 ttacaataaa aattcaataa agatttagtg gtttaagtc 6399

<210> 60

<211> 811

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 60

```

catccctctg gctccagagc tcagagccac ccacagccgc agccatgctg tgcctcctgc      60
tcaccctggg cgtggccctg gtctgtggtg tcccggccat ggacatcccc cagaccaagc      120
aggacctgga gctcccaaag ttggcaggga cctggcactc catggccatg gcgaccaaca      180
acatctccct catggcgaca ctgaaggccc ctctgagggt ccacatcacc tcactgttgc      240
ccacccccga ggacaacctg gagatcggtc tgcacagatg ggagaacaac agctgtgttg      300
agaagaaggt ccttgagag agactggga atccaaagaa gtccaagatc aactatacgg      360
tggcgaacga ggccacgctg ctcgatactg actacgacaa ttctctgttt ctctgcctac      420
aggacaccac caccctcacc cagagcatga tgtgccagta cctggccaga gtccctggtg      480
aggacgatga gatcatgcag ggattcatca gggctttcag gcccctgccc aggcacctat      540
ggtacttgct ggacttgaaa cagatggaag agccgtgccg ttcttagctc acctccgct      600
ccaggaagac cagactccca ccttccaca cctccagagc agtgggactt cctcctgccc      660
tttcaaagaa taaccacagc tcagaagacg atgacgtggt catctgtgtc gccatccct      720
tcctgctgca cacctgcacc attgccatgg ggaggctgct cctggggggc agagtctctg      780
gcagaggtta ttaataaacc ctggagcat g                                     811

```

<210> 61

<211> 1685

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 61

```

gtcaaaggaa gttagtacat taaacaaatg gtggtaggag ggaggatttg gccaactgg      60
ctccaacctt tctggtcaac acgtatgttg ggtagaacag aggtggagaa aagcctagat      120
cagggatgta tacgttccct tggggcagac gcagcctggc cctgcggagc gatttcaagc      180
ctcgttcacg aacatggcca aggacactgc cagcctcttc attccccgtg gtggatgctc      240
caactccaaa agtggaaacca cagggcaaat gaatgtcggc acgtgtcggg atggcagcct      300
cgctcttcga cagctggtgt gggggttacc acctggggct agctggcctc atcttcgtta      360
gcactgagac tggcttacca gtgacacaga ttcagatttg aaaatctcag gtgcaaatcc      420
caagtggcga tggcatgtaa ccacatcaaa ctcaacatct gcacctaaact cccaccttct      480
ttctctggga aatcttccct gacatgcccc gatggactca ggagcccatc acctgtaaat      540
ccccacactg cagccctgcc acttgcttgt ctgcatgtgt gggctccgtg gaccactttg      600
gtgtatcttt gagccccctg agtgaaaaaa tgcctgcttg ctggctccct gattagacat      660
ccaacataat gaggactaac accaatataa acacttaaga gatgacatat cgccttagct      720
ggatctacta caggaagggg aagaggggtgc tgggtccagg caggctgagt gtctcatgtc      780
ttaatgcttc tctgccaat ctatttccgg ctggatgttg agtctgaagg cctggcaccc      840
actctggctc tgtgatttac cagctgtgag ccttggggga gctgcttact ctcttggtga      900
ttcttttctc atttctaiga tggggtagag gataatgcct atgcttataa agtggctgtg      960

```

ggaagtaaac cggatgggat aagaatggct tgcitggac cacaggcacc gcaggataac 1020
 cattectcag aactccctcgt actgctctag tgcitggagg tccgtgtatt acctcagcta 1080
 ttccaaccgc accaaccacg ggagccacgt gtctacgtct gacagataaa gatgctgagt 1140
 tttagagtctg caaggcttga caaccacaga tcagggacag gagctgaggt ctctgacct 1200
 ggagcccagg gccacccgga gctgcaagaa acctgcactc acaactgcct cctatittaa 1260
 aatgctgagt cgatcccaca ggtggcaaac cagtictggg ctccaattta caagcagtca 1320
 gaaaagctgg gttagaatcg ccactgtcct tctatgtggc tgatgaggaa ggatgacggt 1380
 gccaccgct ccatctctcc agctgacccc aagctggcac tcacgggtgg gcaggctcag 1440
 acaggcccag ctccaccaag tgcacttgaa gccggaatgc aagacatccg atggtatact 1500
 tactcgaacc cgtccttttc acaacagccg cgggatccgc tttctttggc tgactgtcga 1560
 gagcttccc ttttctgtg accccattag acgccatggg gggcttttta ccttgagct 1620
 gttagaataa acatataaga acattaaaaa taaacacaaa gtcaaacaaa aaaaaaaaaa 1680
 aaaaa 1685

<210> 62

<211> 2303

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 62

cgcttccgc cgcccagct tggaaactt cccggccgcg acgcaggga cccgcgcgga 60
 gaaccgagca gagcggagcg cccgtggctc agcgtgtagg gagccgatcg cccatggagg 120
 gtctgggccc ctcgtgcctg tggctgcgtc gggagctgtc gccccgcgg ccgcggctcc 180
 tgccttgga ctccgcagc cgcgagctgt acgagtcggc gcgcacgggt ggggcgctga 240
 gcgtggccct gccggcgtc ctgtgcgc gccctgcggag gggcagcctg tccgtgcgcg 300
 cgctctgcc tgggcgcgc ctgcagccgc cccgcctgc cccgtgtc ctgtacgacc 360
 agggcggggg ccggcgcgg cgccgggagg ccgaggccga ggccgaggag tgggaggccg 420
 agtcggtgt gggcacctgt ctgcagaagc tgcgagagga aggtacctg gcctacacc 480
 tccaggagg ctccagcaga tccaggccg agtgcctca cctgtgtgag accagcctg 540
 ctggccgtgc cggtccagc atggcgccg tgcgggtcc agtgcctgt gtggggtgg 600
 gcagcctgt cctgggtcc gactgtctgt atgcggaatc cgaggctgac cgcgacctca 660
 tgagctgtgg cctggattcg gaggttgcca caccaccacc agtggggctg cgggcatcct 720
 tccctgtcca gatctgtccc aacctctatc tgggcagtgc ccgggatcc gccaatitgg 780
 agagcctggc caaactgggc atccgtaca tctcaatgt caccaccaac ctccaaact 840
 tcttcgagaa gaatggtgac tttactaca agcagatccc catctccgac cactggagcc 900
 agaacctgtc gcggttcttt ccggaggcca ttgagttcat tgatgaggcc ttgtcccaga 960
 actgcggggt gctcgtccac tgcctggcgg ggtcagccg tctgtcacc gtcactgtgg 1020
 cctacctcat gcagaagctc cactctctc tcaacgatgc ctatgacctg gtcaagagga 1080
 agaagtctaa catctcccc aacttcaact tcatggggca gttgctggac tttagcgca 1140


```

gcttgcggct ggaggagcgc cactcgcagg agcagggcag tggggggcag gcatctgcgg 1200
cctccaaccc gccctccttc ttaccacccc ccaccagtga tggcgcccttc gagctggccc 1260
ccacctaggg ccccgtaggc ggaggccgg cccctgcccc acccccaccc acgggtgtcc 1320
ctgcccactc gtgtggcaag ggaggggagg gcaggagggc tggccctgag cagggtgtgt 1380
gggggagagc gcaatacctc acgcgggctg ccgtcctaata caacgtgcct atggcgggac 1440
cacgctcgga gcctgcctct tctgcgactg ttactttttc tttagcgggat gggggtgggg 1500
gttccctctc cagggtggtt tccaagccca ggtcccgggc ctgggtgtct agccagctcg 1560
gctaggccct gcgcctccct gcgcttcccc cttaggaag ggtgtgtgcc acctcggtgc 1620
actggatccc agtggctgct tgggggagag gcgtttgcca tctactggtgt tgtcacctcc 1680
ctgtttctcc accaagggtt tgggcctctc ggggctgggg cctcccaggg gatggggacc 1740
cagagggtgca gtggccgccc acatccatgg cctaggagct actgggcagg tccccggcca 1800
cacatctggt gggctgtttt gttttttttt ttctcttccc ccagatgtc ttgacgggat 1860
cactggggct ctttgtagt gagggtggcc aaactaccgc cggaggagat ggggtctcag 1920
agcgagagct gcggaggggg aggggaagaa gaaggccica ctttgtctgc tgcggggccc 1980
acacagccgc tgctactttg gggggtgggg aaggggcaa gctgcagaca cacacagtca 2040
ttcatttctg tccacacccc tgggggtggc ggggtgtcgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 2100
acgtgtcggc gctcacacac acatgctagc ccactgaigc acccagccca gggctggcag 2160
tctttgcagc gtggggccgt ctacccctgg agcctggaga ggatctatgc ttgtttgttt 2220
ttgtaatcca tatcatagtt gctttcttta atgtttcctt ctgaataaac agtttattta 2280
agataaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2303

```

<210> 63

<211> 4578

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 63

```

agcgggtcgt gggcagccgc ctacacagca tggcgggcga gcagggccgg tggcgggcggc 60
ggctgcggct acggccggag acggcagtgt tggcggtagt ggtgggtggc aggggcctgt 120
gaccgggagc tgcctccgga cccgggcacc atgagccaag gccccccac aggggagagc 180
agcgagcccg aagcaaaagt cctccacact aagcggcitt accgggctgt ggtggaggct 240
gtgcatcgac ttgacctcat ctttgcaac aaaactgctt atcaagaagt attcaaacca 300
gaaaacatta gccitaggaa caagctgcgt gagctctgcg tcaagcttat gttcctgcac 360
ccagtggact atgggagaaa ggctgaggag ctgctgtgga gaaaggtata ctatgaagtt 420
atccagctta tcaagactaa caaaaagcac atccacagcc ggagcacitt ggaatgtgcc 480
tacaggacgc acctgggtgc tggatattggc ttctaccagc atctccttct ctatatccag 540
tcccactacc agcttggaact gcagtgcctg atcgactgga cccatgtcac tgacccctc 600
ataggatgca agaagccagt gcttgccctc gggaaggaga tggattgggc acagatggca 660
tgtcaccgat gcttgggtgt tctgggggat ttgtcccgat atcagaatga attagctggc 720

```

gtagataccg agctgctagc cgagagattt tactaccaag ccctgtcagt agctcctcag	780
attggaatgc ccttcaatca gctgggcacc ctggcaggca gcaagtacta taatgtggaa	840
gccatgtatt gctacctgcg ctgcatccag tcagaagtgt cctttgaggg agcctatggg	900
aacctcaagc ggctgtatga caaggcagcc aaaatgtacc accaactgaa gaagtgtgag	960
actcggaaac tgtctcctgg caaaaagcga tgtaaagaca ttaaaagggt gctagtgaac	1020
tttatgtatc tgcaaagcct cctacagccc aaaagcagct ccgtggactc agagctgacc	1080
tcactttgcc agtcagtcct ggaggacttc aacctctgcc tcttctacct gccctcctca	1140
cccaacctca gcctggccag tgaggatgag gaggagtatg agagtggata tgctttcctc	1200
ccggacctic tcatctttca aatggctatc atctgcccta tgtgtgtgca cagcttggag	1260
agagcaggat ccaagcagta cagtgcagcc atigccttca ccctggccct cttttccac	1320
ctcgtcaatc atgtcaacat acggctgcag gctgagctgg aagagggcga gaatcccgtc	1380
ccggcatccc agagtgatgg cacagatgaa ccagagtcca aggaacctgt ggagaaagag	1440
gaggagccag atcctgagcc tcctcctgta acaccccaag tgggtgaggg cagaaagagc	1500
cgtaagtict ctcgctctc ctgtctccgc cgtcgccgcc acccacccaa agttgggtgat	1560
gacagtgacc tgagtgaagg ctttgaatcg gactcaagcc atgactcagc ccgggccagt	1620
gagggctcag acagtggctc tgacaagagt cttgaagggt ggggaacggc ctttgatgct	1680
gaaacagact cggaaatgaa tagccaggag tcccgatcag acttggaaga tatggaggaa	1740
gaggagggga cacggctacc aacctggag cccctcggg gcagatcaga ggctcccgat	1800
tccctcaatg gccacatggg cccagtgag gctagcattg ccagcaatct acaagccatg	1860
tccacccaga tgttccagac taagcgctgc ttccgactgg cccccacctt tagcaacctg	1920
ctcctccagc ccaccaccaa cctcataacc tcggccagcc acaggccttg cgtcaatggg	1980
gatgtagaca agccttcaga gccagcctct gaggaggggt ctgagtcgga ggggagttag	2040
tccagtggac gctcctgtcg gaatgagcgc agcatccagg agaagcttca ggtcctgatg	2100
gccgaaggct tgcctcctgc tgtgaaagtc ttcttggaact ggcttcggac caaccccgac	2160
ctcatcatcg tgtgtgcgca gagctctcaa agtctgtgga accgcctgtc tgtgttgctg	2220
aatctgttgc ctgctgtctg tgaactccag gactctggcc tggccttgtg tcttgaggct	2280
caagatcttc ttgaagggtg tgaactgcct gacctccctt ctagccttct gctcccagag	2340
gacatggctc ttctgtaacct gccccgctc cgagctgccc acagacgctt taactttgac	2400
acggatcggc ccctgtctag cacttagag gactcagtg tgcgcatctg ctgcatccgc	2460
agctttggct atttcatcgc ccgcctgcaa ggcagcatcc tgcagttcaa cccagagggt	2520
ggcatcttcg tcagcattgc ccagctgag caggagagcc tgcctgcagca ggcccaggca	2580
cagttccgaa tggcacagga ggaagctcgt cggaacaggc tcatgagaga catggctcag	2640
ctacgacttc agctcgaagt gtctcagctg gagggcagcc tgcagcagcc caaggcccag	2700
tcagccatgt ctccctacct cgtccctgac acccaggccc tctgccacca tctccctgtc	2760
atccgccaac tggccaccag tggccgcttc attgtcatca tcccaaggac agtgatcgat	2820
ggcctggatt tgcctgaagaa ggaacaccca ggggcccggg atgggattcg gtacctggag	2880
gcagagttaa aaaaaggaaa caggtacatt cgctgccaga aagagggtgg aaagagcttt	2940

```

gagcggcata agctgaagag gcaggatgca gatgcctigga ctcctataa gatcctagac 3000
agctgcaaac agctgactct ggcccagggg gcaggtaggg aggatccgag tggcatggtg 3060
accatcatca caggccttcc actggacaac cccagcgtgc ttccaggccc catgcaggca 3120
gccctgcagg ccgctgcccc cgccagtgtg gacatcaagg atgttctgga cttctacaag 3180
cagtgggaagg aaattgggtg atactgaccc ccaggccctg cagtggggct gactccagat 3240
ctctcctgcc ctccctggca gccaggacca gcacctgtag tcacccacc acacgcagac 3300
tcatgcacgc acacaggagg gaggcctagc tgctcagagg ctgcaggagg gggccaggag 3360
ccggctggga' gggtaggggc cctttgttgc caagacgita ggaaagcgag gaaagtgcct 3420
ggattaggag agtcttgttg gcccttggcc agccttccctg cctcagctcc cctgctgtct 3480
ccaggggcag gtggtaggca tgggtacctg catttcactg gaatgggttc ttggatctct 3540
gaggggaagg aacagcaaaa gaggcccttc ttcctcacc aagatgcagg gtggttgggg 3600
ccaggagttt ggacctctta ggtcttgggg gaagagcttg gtaatactg gtgtctgagt 3660
gattctctgc agacccttcc cctcctcaag gatcacccat cctcctttca gcccccttta 3720
tggggaccag gcagctctgg agccagccac aggggctgtt agagaagcaa ggcctggagt 3780
ggcctgcacc gagtagcagg gtcagggttc gtgtgctcct cctcctgctg caggggctgc 3840
acatccatt gcccacttc tgccttgtgt ctccctctgt ctagcttcca gggcagggag 3900
cagggccccc ctagggctgc aggcagctgc gccctgtcca gcacggcttc ctgtgcccac 3960
cagccccaca ggtgctgtgc tttgtgctct tggctgctgt gctgggacag aatgggatgc 4020
caggaagaga agaaaggggg tgcagcttga ggccaccacc ccccttccca tctaagggag 4080
ggctgaagac aaggggccgg cattcagtgg gcagcagaaa ggagaggctc ctgaagctg 4140
ctcagtcaga ggccccgct cctccttttg ccttccgcag gactgaagac ctgaaggggc 4200
tggcttttgg agtgttgagg tgaatatctg ggagcagaga tcatgaatag ctgagggcag 4260
tgaatggcgc accaagagca gggctgtgtg tgggaggctg cagccaggat tgcctcagct 4320
cctccccctc aggcctgggag gatagcacag gctaggggct cgggggtggag ggtctcagct 4380
ctgctgcccc caccacagta ctagcctagc tcccaagct gtggctttaga ggatagtgg 4440
cttctgcct ctctcctcta aaatagcaag tctgggaaat cctgggggtga gtggagtcac 4500
cccactccca gttgctggca gagactgaga ctaaagcatt acttaataaa ccccccaagc 4560
ccaaaaaaaa aaaaaaaa 4578

```

<210> 64

<211> 5542

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 64

```

gtaattgaca aagtcacgtg tgctcagggg gccagaaact ggagagagga gagaaaaaaa 60
tcaaaagaag gaaagcacat tagaccatgc gagctaaatt tgtgatcgca caaaatcaag 120
atgttagatt gatgcagaag atcactccgt tccaaaggga aagttttcat ctacagatt 180
tggagctgag ggcccgtagg gcaacatggc cgaaggcggg gctagcaaag gtggtggaga 240

```

agagcccggg	aagctgccgg	agccggcaga	ggaggaatcc	caggttttgc	gcggaactgg	300
ccactgtaag	tggttcaatg	tgcgcatggg	atttggattc	atctccatga	taaaccgaga	360
gggaagcccc	ttggatattc	cagtcgatgt	atttgtacac	caaagcaaac	tattcatgga	420
aggattitaga	agcctaaaag	aaggagaacc	agtgggaattc	acattttaaaa	aatctttccaa	480
aggccttgag	tcaatacggg	taacaggacc	tgggtgggagc	ccctgttttag	gaagtgaaag	540
aagacccaaa	gggaagacac	tacagaaaag	aaaaccaaag	ggagatagat	gctacaactg	600
tgggtggcctt	gatcatcatg	ctaaggaatg	tagtctacct	cctcagccaa	agaagtgccca	660
ttactgtcag	agcatcatgc	acatggitggc	aaactgcccc	cataaaaatg	ttgcacagcc	720
acccggcgagt	tctcagggaa	gacaggaagc	agaatcccag	ccatgcactt	caactctccc	780
tcgagaagtg	ggaggcgggc	atggctgtac	atcaccaccg	tttccctcagg	aggcttagggc	840
agagatctca	gaacgggtcag	gcagggtcacc	tcaagaagct	tcctccacga	agtcattctat	900
agcaccagaa	gagcaaagca	aaaagggggcc	ttcagttcaa	aaaaggaaaa	agacataaca	960
ggctcttcttc	atatgttctt	tcctttacc	ggttgcaaag	tctacctcat	gcaagtatag	1020
gggaacagta	tttcacaagc	agtagctgac	ctgggatttt	aactactatt	ggggaactgt	1080
gaatttttta	aacagacaaa	tcactctaag	caaattacat	ttgagcaggg	tgtcatgttt	1140
tatgttaatt	cagagaataa	gatactatgt	ctgtcaatat	gtgcatgtgt	gagagggaga	1200
gagcctgagt	ctgtgtgtgt	acatgaggat	ttttatatag	gaatgtagac	acatatataa	1260
agaggctttg	tcittatata	tttgtgtata	gatcaaagca	cacaccctct	ctcatataat	1320
tggatatattc	caagaattga	aaacccatgt	gaagcattat	agatagtitt	aaaittaacc	1380
cactggagtt	ttcttgaaat	accacttctt	ttatattata	taaaactaaa	aacacgactg	1440
tlaccttttg	tgtgaaccaa	aggatacttc	agatctcaga	gctgcccaatt	atgggggtact	1500
aaaggttttt	aagacatcca	gttctcccga	atttgggatt	gcctcttttt	cttgaaatct	1560
ctggagtagt	aatttttttc	cccctttttt	gaaggcagta	ccttaacttc	atatgcctct	1620
gactgccata	agcttttttg	attctgggat	aacataactc	cagaaaagac	aatgaatgtg	1680
taatttgggc	cgatatattca	ctgtttttaa	ttctgtgttt	aattgtaaaa	ttagatgcct	1740
attaagagaa	atgaagggga	ggatcatctt	agtggcttgt	tttcagtagt	attttaatat	1800
cagcttcttg	taaccttttc	catgttttga	gggttgtaag	ggattgtgtg	gcaacagcag	1860
cttcccttgg	ctaactcaat	cttctacce	ttgcttagag	caggagccc	tccttatit	1920
ctactgaaga	cttagagaa	ctccaattgt	ttggcatata	tttttgggtg	tggtttttat	1980
tcctcctgga	gagttatcta	atttgtttct	aaaacaaaca	agcagcaaag	aaatgaatta	2040
aatactgggg	ttgagaatta	aaattaagtg	gatgttcaca	gttgcccaat	atataigacc	2100
tgcaaatgat	acgaaaaagt	gcagcatit	gtggcagtta	acaagagtga	caagccitggg	2160
gcagaggtac	caaacctctc	ccaccagaga	gctagaagta	ttttatacag	taactitgat	2220
cttatggaag	tgaccttcaa	tgcttattct	gaagtaacct	ataitgttga	tacaggatga	2280
acattcagtg	ccaggggagaa	tcctctcagg	ttggttctcg	ttagagtgat	aaactggcta	2340
ggggccatag	tatttggtcct	gttaggtttc	ggicattggaa	aaaaaaatta	ttttggggtc	2400
atcctggctc	tagatgttat	gggcaaattt	ctgaaacatc	tgcaagaagg	taccagttaa	2460

ttatagtgt	taatatggg	aataagatta	agcattataa	ttataatgta	tgggcctgtt	2520
ggigtgaagct	cagataatta	aataaaaaata	gcattgactca	aatgagacat	attctgtctga	2580
acagtttcta	cttccctccc	cgcctgtcct	gtcatgggag	acgtgtatag	tigtgtctgt	2640
ttcagcaaac	caccataaga	cgaaaatgcc	tcaggttggg	tigccagtc	tttacaactc	2700
agcttgaatt	tcacaacagt	gattgtgaga	atctgcgtgg	tatacactga	aatatcgggt	2760
tgtgtgatg	caaagcttac	ctttgacgat	attgaatgtg	atatagctgt	agagaagtac	2820
ttccttgcct	tatgtgagga	tttcaaactt	attttaaata	tgtagacaaa	tcaaagtggc	2880
attgcttaat	ttttagcagg	cataataagc	aagttaacag	taaaatgcaa	aacatgataa	2940
gcgttgcica	atttttagca	ggtataataa	gcaggttaac	agtaaaaatg	caaaacatga	3000
tagataagtc	actttgaaaa	ttcaaaccac	agttccttca	ccttatggaa	ataggaaatt	3060
atggactica	aaattggaca	cttctgtttt	acaaaaagaa	attcagagct	aaaatcatgg	3120
taaaaaaaaa	tagaaacact	tgagaactat	ggcttttatg	gggtgcaattt	gaaatccttt	3180
tcatcatctt	accagactaa	actaagagca	cataccaaac	ctatcttatg	gttgaaagtt	3240
ggggtttatt	ttttatatga	gaatattatc	actattacat	aacatactca	ggacaaagaa	3300
ctttgctcag	ggaacatacc	atgtaatat	tttgttgttt	ctttacagac	tagtctacag	3360
tcctgcttac	tcaaaacaaa	ccaaataact	tataccttta	tataagtatt	atgtactgat	3420
gatagtaact	acctctgagt	ttgacacaga	tcaaaatiti	tgaatatcag	atatcagtta	3480
tcctattttt	atttcatgtg	aaaactcctc	taaagcagat	tccctcaact	ctgtgcatai	3540
gtgaataica	ctgatgtgaa	cacattgttc	atttacatag	gtaaaatatt	actctgttta	3600
cagcaaaagg	ctacctcata	gttgatacat	agcacacctg	tatgtatgct	gttccagcct	3660
tacagggtggc	tgataattct	ctggtacaga	acctttttat	ctgtattata	aatagcaatt	3720
cacaactgca	tgtttctgac	aaacacttgt	gaataatgaa	gcattctcgtt	ttagttagca	3780
aagtciccaa	acatttcctt	aaaataatca	tgtatttagt	ttaaagaatt	atgggcactg	3840
ttcaacttaa	gcaaaacaga	acacggaagc	agtccttagaa	gcaccacttt	gccagagggt	3900
ggaggttgga	aggggttagca	gggagagggg	tgggtgtatg	caggtaattca	tgttaggcaa	3960
agagtttaaa	agacgccaat	gtccttcatt	tactgtctgt	gctgccctga	agccaagcgt	4020
attgcagcat	tatagcccca	ggcacataac	taactagcac	tggcttgcca	aggaatgaac	4080
atgcaatgcc	attactagct	attgagggaa	aagggtctgt	gtgaagcatc	actttgcagg	4140
gattactaat	ggtagggcag	caggctctgt	aattaagtta	tctcttgacc	tcacctcat	4200
gtcaacacaa	atgtaattcc	taaacaagat	gcattgccag	tctcttagcc	ctgtaagctg	4260
atcttttgct	acatggcaga	ctataatgaa	aacattttta	tacttgggtt	tctagcttct	4320
actagaaggc	cttggatgta	tttttgcagt	tgaagatttt	agaaagattt	ttacctgctt	4380
ataacttgga	agtttagagt	gcaatgtaag	aaaaaagatc	aagaaatgtc	atgttattag	4440
catcagtcca	cctccaatat	tgcgcatact	ttttttattc	tggctcagtt	ttattttgca	4500
ccagtgcggc	cccaagttac	tgtgtgttgt	atttagtttg	tgaataggag	cccataagtg	4560
ttaatagact	ttgtaacatt	cactataaga	tgaattatac	aggacatggg	aaatctcatt	4620
aagtcitaaa	gttaattitaa	attaatttat	ctgttttctc	taagaaatgt	ttatcataaa	4680

atatatatgt gttttcccc ttgtgttata aaatttggga aagtatgtac aagtcagct 4740
 gcactgactt taattttcta gatgtcttaa tgagatttat ttgtttttaga gaagaacatc 4800
 ttgttaaaag catcaaactc tgtcttacat agctgtcaac agcctcttta agatgtggig 4860
 gtgtatgat ctgtgtctta attgttcagt tagagtgaga agttgacctt tgattcattt 4920
 ttaaatttta tatttggaa aaagctgcaa gttatggtaa agtactgtac tgtgagaagt 4980
 attatgatat ttaatgcac tgtggcttaa cacttgtgag agttaccagc ttgaaaatga 5040
 tgggtgtgac tacctcttga atcacatcta tcaaccactg gcacctacca ccaagctggc 5100
 ttcaattagt atgtgttgct ttttggattt aacaactaac cgtactagag accaaagtga 5160
 accctgattt ttatatgtct ttaataatgg tgttttatct agtgttttta aattatcctg 5220
 ttagtatatt agattacctc attgtccatt ttgactcatg ttgtttacaa gtgaaaataa 5280
 aaacacttga actgtatgtt tttaaaagac aaaaaagggg tagatgtttg gaatgcgttt 5340
 cactcgcatg cagtcacttg gagggactga agcactgttt gcctttctgt acactctggg 5400
 ttttatattc tcatttcatt cctaattgct tattctgtca attatggata tgttgagggt 5460
 taaaaaaatt acttgattaa aaataaaaca tataacgttg gcatttaaaa aaaaaaaaaa 5520
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5542

<210> 65

<211> 5507

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 65

agtagctcta aaccatcttc acgatttctc ttctctctc gtgcccgcgc gagagaatag 60
 ttctgctgaa aatttctctt tgtcaatggg atcagtatta aatcagcaat atacaagtaa 120
 agtatcgcat gctgtaatgt aaaatgtggc tgaaaaatgg agttaaatga ataagtacac 180
 gcggggctag caaaggttgt ggagaagagc ccgggaagct gccggagccg gcagaggagg 240
 aatcccaggt ttctgcgcga actggccact gtaagtgggt caatgtgcgc atgggatttg 300
 gattcatctc catgataaac cgagagggaa gccccttgga tattccagtc gatgtatttg 360
 tacaccaag caaactattc atggaaggat ttagaagcct aaaagaagga gaaccagtgg 420
 aattcacatt taaaaaatct tccaaaggcc ttgagtcaat acgggtaaca ggacctgggtg 480
 ggagcccctg tttaggaagt gaaagaagac ccaaaggga gacactacag aaaagaaaac 540
 caaagggaga tagatgttac aactgtggig gccctgatca tcatgctaag gaatgtagtc 600
 tacctctca gccaaagaag tgccattact gtcagagcat catgcacatg gtggcaaact 660
 gccacataa aaatgttgca cagccaccgc cgagttctca gggaagacag gaagcagaat 720
 cccagccatg cacticaact ctccctcgag aagtgggagg cgggcatggc tgtacatcac 780
 caccgtttcc tcaggaggct agggcagaga tctcagaacg gtcaggcagg tcacctcaag 840
 aagcttctc cacgaagta tctatagcac cagaagagca aagcaaaaag gggccttcag 900
 ttcaaaaaag gaaaaagaca taacaggctt tcttcataatg ttctttctt taccgggttg 960
 caaagctiac ctcatgcaag tataggggaa cagtattica caagcagtag ctgacctggg 1020

attttaacta ctattgggga actgtgaatt ttttaaacag acaaactact ctaagcaaat 1080
 tacatttgag cagggtgica tgttttatgt taattcagag aataagatac tatgtctgtc 1140
 aatatgtgca tgtgtgagag ggagagagcc tgagtctgtg tgtgtacaig aggattttta 1200
 tataggaatg tagacacata tataaagagg ctttgtcttt atataattgt gtatagatca 1260
 aagcacacac cctctctcat ataattggat attccaaga attgaaaacc catgtgaagc 1320
 attatagata gttttaaaat taaccacttg gagttttctt gaaataccac ttcttttata 1380
 ttatataaaa ctaaaaacac gactgttacc ttttgtgtga accaaaggat acttcagatc 1440
 tcagagctgc caattatggg gtactaaagg tttttaagac atccagtctt cccgaatttg 1500
 ggattgctc tttttcttga aatctcttga gtagtaattt ttttccccct tttttgaagg 1560
 cagtacctta acttcataig cctctgactg ccataagctt ttttgattct gggataacat 1620
 aactccagaa aagacaatga atgtgtaatt tgggccgata tttcacigt ttaaattctg 1680
 tgtttaattg taaaattaga tgcctattaa gaaaaatgaa ggggaggatc atcttagtgg 1740
 ctgttttca gtagtatttt aatatcagct tcttgtaacc ttttccatgt tgtgagggtt 1800
 gtaagggtt gtgtggcaac agcagcttcc ctggcctaac tcaatcttct acccatgtct 1860
 tagagcaggg agccctcctt atttactact gaagacctta gagaactcca attgtttggc 1920
 atataatttt ggtggtggtt tttattcctc ctggagagtt atctaatttg tttctaaac 1980
 aaacaagcag caaagaaatg aattaaatc tggggttgag aattaaaatt aagtggatgt 2040
 tcacagtgc ccaatatata tgacctgcaa atgatacgaa aaagtgcagc atttagtggc 2100
 agttaacaag agtgacaagc ctggggcaga ggtaccaaac ctctcccacc agagagctag 2160
 aagtatttta tacagtaact ttgatcttat ggaagtgacc ttcaatgctt attctgaagt 2220
 aacctatatg gtggatacag gatgaacatt cagtgccagg gagaatcttc tcaggttggt 2280
 tctcgttaga gtgataaact ggctaggggc catagtattg gtccgttag gtttcggica 2340
 tggaaaaaaa aattattttg gggctatcct ggctctagat gttatgggca aatttctgaa 2400
 acatctgcaa gaaggtacca gtttaattata gtgcttaata ttgggaataa gattaagcat 2460
 tataattata atgtatgggc ctgttgggtg aagctcagat aattaaataa aaatagcatg 2520
 actcaaatga gacatatctt gctgaacagt ttctacttcc tctccgcct gtccgtgcat 2580
 gggagacgtg tatagttgct gctgtttcag caaaccacca taagacgaaa atgcctcagg 2640
 ttgggttgcc agtccittac aactcagctt gaatttcaca acagtgattg tgagaatctg 2700
 cgtggtatc actgaaatat cgggtgtgtg tgaigcaaag ctacatttg acgatatga 2760
 atgtgatata gctgtagaga agtacttctt tgccttatgt gaggatttca aacttattta 2820
 aattatgtag acaaatcaaa gtggcattgc ttaattttta gcaggcataa taagcaagtt 2880
 aacagtaaaa tgcaaaacat gataagcgtt gctcaatttt tagcaggtat aataagcagg 2940
 ttaacagtaa aaatgcaaaa catgatagat aagtcacttt gaaaattcaa accaaagttc 3000
 cttcacctta tggaaatagg aaattatgga cttaaaaatt ggacacttcc tgtttacaaa 3060
 aagaaattca gagctaaaat catggtaaaa aaaaatagaa acacttgaga actatggctt 3120
 ttatgggtgc aatttgaaat ccttttctac atcttaccag actaaactaa gagcacatac 3180
 caaacctatc ttatgggtga aagttggggt ttatttttta tatgagaata ttatcactat 3240

tacataacat	actcaggaca	aagaactttg	ctcagggaaac	ataccatgta	atatttttgt	3300
tgtttcttta	cagactagtc	tacagtcctg	cttactcaaa	acaaaccaa	taacttatac	3360
ctttatataa	gtattatgta	ctgatgatag	taactacctc	tgagtltgac	acagatcaaa	3420
atttttgaat	atcagatatac	agttatccta	tttttatitc	atgtgaaaac	tcctctaag	3480
cagattccct	caactctgtg	cataatgtga	tatcactgat	gtgaacacat	tgttcatit	3540
cataggtaaa	atattactct	gtttacagca	aaaggctacc	tcatagttga	tacatagcac	3600
acctgtatgt	atgctgttcc	agccttacag	gtggctgata	attctctgg	acagaacctt	3660
tttatctgta	ttataaatag	caattcaca	ctgcatgttt	ctgacaaaca	cttgtgaata	3720
atgaagcatc	tcgttttagt	tagcaaagtc	tcctaaacatt	tccttaaaat	aatcatgtat	3780
ttagtttaaa	gaattatggg	cactgtttcaa	cttaagcaaa	acagaacacg	gaagcagctt	3840
tagaagcacc	actttgccc	gaggtggagg	tiggaagggg	tagcaggagg	aggggttgg	3900
gtatgcaggt	attcatgcta	ggcaaagagt	ttaaagacg	ccaatgtcct	tcatttactg	3960
tctgtgctgc	cctgaagcca	agcgtattgc	agcattatag	ccccaggcac	ataactaact	4020
agcactggct	tgccaaggaa	tgaacatgca	atgccattac	tagctattga	gggaaaagg	4080
tctgtgtgaa	gcatacatt	gcagggatta	ctaatgggtg	ggcagcaggt	ctgtgaatta	4140
agttatctct	tgacctacc	ctcatgtcaa	cacaaatgta	attcctaaac	aagatgcatt	4200
gccagtctct	tagccctgta	agctgatctt	tgtctacatg	gcagactata	atgaaaacat	4260
ttttataact	gggtttctag	tcttcactag	aaggccttgg	atgtattttt	gcagttgaaa	4320
gatttagaaa	gatttttacc	tgcttataac	tiggaagttt	agagtgcaat	gtaagaaaa	4380
agatcaagaa	atgtcatgtt	attagcatca	gtccacctcc	aataattgcc	atactttttt	4440
tattctggct	cagttttatt	tgcaccagt	gcggcccaa	gttactgctg	gttgtattta	4500
gtttgtgaat	aggagcccat	aagtgttaat	agactttgta	acattcacta	taagatgaat	4560
tatacaggac	atgggaaatc	tcatttaagtc	ttaaagttaa	tttaaattaa	tttatctgtt	4620
ttctctaaga	aatgtttatc	ataaaatata	tatgtgtatt	tcccccttgg	ttataaaatt	4680
tgggaaagta	tgtacaagtg	cagctgcact	gactttaatt	ttctagatgt	cttaatgaga	4740
tttatttgtt	ttagagaaga	acatcttgtt	aaaagcatca	aactctgtct	tacatagctg	4800
tcaacagcct	ctttaagatg	tgggtggtgt	atgatctgtg	tcttaattgt	tcagttagag	4860
tgagaagttg	acctatgatt	cattttttaa	ttttatattt	ggaacaaagc	tgcaagttat	4920
ggtaaagtac	tgtactgtga	gaagtattat	gatatttaat	gcatactgtg	cttaacactt	4980
gtgagagtta	ccagcttgaa	aatgatgggtg	tigactacct	cttgaatcac	atctatcaac	5040
cactggcacc	taccaccaag	ctggcttcaa	ttagtatgtg	tgtctttttg	gtattaacaa	5100
ctaaccgtac	tagagacca	agtgaacctt	gatttttata	tgtctttaat	aatgggtgtt	5160
tatctagtgt	ttttaaatta	tcctgtgtag	tatttagatt	acctcattgt	ccattttgac	5220
tcatgttgtt	tacaagtga	aataaaaaa	cttgaactgt	atgtttttta	aagacaaaa	5280
aggggtagat	gtttggaatg	cgtttcactc	gcatgcagtc	atctggaggg	actgaagcac	5340
tgtttgccct	tctgtacact	ctgggtttta	tattctcatt	tcatgcctaa	tgtcttattc	5400
tgtcaattat	ggatatgttg	aggttttaaa	aaattacttg	attaaaaata	aaacatataa	5460

94/271

cgtttggcatt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa

5507

<210> 66

<211> 204

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 66

Met Gly Ala Pro Leu Ala Val Ala Leu Gly Ala Leu His Tyr Leu Ala

1 5 10 15

Leu Phe Leu Gln Leu Gly Gly Ala Thr Arg Pro Ala Gly His Ala Pro

20 25 30

Trp Asp Asn His Val Ser Gly His Ala Leu Phe Thr Glu Thr Pro His

35 40 45

Asp Met Thr Ala Arg Thr Gly Glu Asp Val Glu Met Ala Cys Ser Phe

50 55 60

Arg Gly Ser Gly Ser Pro Ser Tyr Ser Leu Glu Ile Gln Trp Trp Tyr

65 70 75 80

Val Arg Ser His Arg Asp Trp Thr Asp Lys Gln Ala Trp Ala Ser Asn

85 90 95

Gln Leu Lys Ala Ser Gln Gln Glu Asp Ala Gly Lys Glu Ala Thr Lys

100 105 110

Ile Ser Val Val Lys Val Val Gly Ser Asn Ile Ser His Lys Leu Arg

115 120 125

Leu Ser Arg Val Lys Pro Thr Asp Glu Gly Thr Tyr Glu Cys Arg Val

130 135 140

Ile Asp Phe Ser Asp Gly Lys Ala Arg His His Lys Val Lys Ala Tyr

145 150 155 160

Leu Arg Val Gln Pro Gly Glu Asn Ser Val Leu His Leu Pro Glu Ala

165 170 175

Pro Pro Ala Ala Pro Ala Pro Pro Pro Pro Lys Pro Gly Lys Glu Leu

180 185 190

Arg Lys Arg Ser Val Asp Gln Glu Ala Cys Ser Leu

195 200

<210> 67

<211> 193

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 67

95/271

Met Asp Gly Gly Thr Leu Pro Arg Ser Ala Pro Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15
 Pro Val Gly Cys Ala Ala Arg Arg Arg Pro Ala Ser Pro Glu Leu Leu
 20 25 30
 Arg Cys Ser Arg Arg Arg Arg Pro Ala Thr Ala Glu Thr Gly Gly Gly
 35 40 45
 Ala Ala Ala Val Ala Arg Arg Asn Glu Arg Glu Arg Asn Arg Val Lys
 50 55 60
 Leu Val Asn Leu Gly Phe Gln Ala Leu Arg Gln His Val Pro His Gly
 65 70 75 80
 Gly Ala Ser Lys Lys Leu Ser Lys Val Glu Thr Leu Arg Ser Ala Val
 85 90 95
 Glu Tyr Ile Arg Ala Leu Gln Arg Leu Leu Ala Glu His Asp Ala Val
 100 105 110
 Arg Asn Ala Leu Ala Gly Gly Leu Arg Pro Gln Ala Val Arg Pro Ser
 115 120 125
 Ala Pro Arg Gly Pro Pro Gly Thr Thr Pro Val Ala Ala Ser Pro Ser
 130 135 140
 Arg Ala Ser Ser Ser Pro Gly Arg Gly Gly Ser Ser Glu Pro Gly Ser
 145 150 155 160
 Pro Arg Ser Ala Tyr Ser Ser Asp Asp Ser Gly Cys Glu Gly Ala Leu
 165 170 175
 Ser Pro Ala Glu Arg Glu Leu Leu Asp Phe Ser Ser Trp Leu Gly Gly
 180 185 190

Tyr

<210> 68

<211> 354

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 68

Met Arg Arg Leu Met Ser Ser Arg Asp Trp Pro Arg Thr Arg Thr Gly
 1 5 10 15
 Thr Gly Ile Leu Ser Ser Gln Pro Glu Glu Asn Pro Tyr Trp Trp Asn
 20 25 30
 Ala Asn Met Val Phe Ile Pro Tyr Cys Ser Ser Asp Val Trp Ser Gly
 35 40 45

96/271

Ala Ser Ser Lys Ser Glu Lys Asn Glu Tyr Ala Phe Met Gly Ala Leu
 50 55 60
 Ile Ile Gln Glu Val Val Arg Glu Leu Leu Gly Arg Gly Leu Ser Gly
 65 70 75 80
 Ala Lys Val Leu Leu Leu Ala Gly Ser Ser Ala Gly Gly Thr Gly Val
 85 90 95
 Leu Leu Asn Val Asp Arg Val Ala Glu Gln Leu Glu Lys Leu Gly Tyr
 100 105 110
 Pro Ala Ile Gln Val Arg Gly Leu Ala Asp Ser Gly Trp Phe Leu Asp
 115 120 125
 Asn Lys Gln Tyr Arg His Thr Asp Cys Val Asp Thr Ile Thr Cys Ala
 130 135 140
 Pro Thr Glu Ala Ile Arg Arg Gly Ile Arg Tyr Trp Asn Gly Val Val
 145 150 155 160
 Pro Glu Arg Cys Arg Arg Gln Phe Gln Glu Gly Glu Glu Trp Asn Cys
 165 170 175
 Phe Phe Gly Tyr Lys Val Tyr Pro Thr Leu Arg Cys Pro Val Phe Val
 180 185 190
 Val Gln Trp Leu Phe Asp Glu Ala Gln Leu Thr Val Asp Asn Val His
 195 200 205
 Leu Thr Gly Gln Pro Val Gln Glu Gly Leu Arg Leu Tyr Ile Gln Asn
 210 215 220
 Leu Gly Arg Glu Leu Arg His Thr Leu Lys Asp Val Pro Ala Ser Phe
 225 230 235 240
 Ala Pro Ala Cys Leu Ser His Glu Ile Ile Ile Arg Ser His Trp Thr
 245 250 255
 Asp Val Gln Val Lys Gly Thr Ser Leu Pro Arg Ala Leu His Cys Trp
 260 265 270
 Asp Arg Ser Leu His Asp Ser His Lys Ala Ser Lys Thr Pro Leu Lys
 275 280 285
 Gly Cys Pro Val His Leu Val Asp Ser Cys Pro Trp Pro His Cys Asn
 290 295 300
 Pro Ser Cys Pro Thr Val Arg Asp Gln Phe Thr Gly Gln Glu Met Asn
 305 310 315 320
 Val Ala Gln Phe Leu Met His Met Gly Phe Asp Met Gln Thr Val Ala
 325 330 335
 Gln Pro Gln Gly Leu Glu Pro Ser Glu Leu Leu Gly Met Leu Ser Asn

97/271

340 345 350
 Gly Ser

 <210> 69
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 69
 Met Ala Phe Leu Pro Ser Trp Val Cys Val Leu Val Gly Ser Phe Ser
 1 5 10 15
 Ala Ser Leu Ala Gly Thr Ser Asn Leu Ser Glu Thr Glu Pro Pro Leu
 20 25 30
 Trp Lys Glu Ser Pro Gly Gln Leu Ser Asp Tyr Arg Val Glu Asn Ser
 35 40 45
 Met Tyr Ile Ile Asn Pro Trp Val Tyr Leu Glu Arg Met Gly Met Tyr
 50 55 60
 Lys Ile Ile Leu Asn Gln Thr Ala Arg Tyr Phe Ala Lys Phe Ala Pro
 65 70 75 80
 Asp Asn Glu Gln Asn Ile Leu Trp Gly Leu Pro Leu Gln Tyr Gly Trp
 85 90 95
 Gln Tyr Arg Thr Gly Arg Leu Ala Asp Pro Thr Arg Arg Thr Asn Cys
 100 105 110
 Gly Tyr Glu Ser Gly Asp His Met Cys Ile Ser Val Asp Ser Trp Trp
 115 120 125
 Ala Asp Leu Asn Tyr Phe Leu Ser Ser Leu Pro Phe Leu Ala Ala Val
 130 135 140
 Asp Ser Gly Val Met Gly Ile Ser Ser Asp Gln Val Arg Leu Leu Pro
 145 150 155 160
 Pro Pro Lys Asn Glu Arg Lys Phe Cys Tyr Asp Val Ser Ser Cys Arg
 165 170 175
 Ser Ser Phe Pro Glu Thr Met Asn Lys Tyr Asp Tyr Tyr Ser Lys Ala
 180 185 190
 Glu Ala His Phe Glu Arg Ser Trp Val Leu Ala Val Asp His Leu Ala
 195 200 205
 Ala Val Leu Phe Pro Thr Thr Leu Ile Arg Ser Tyr Lys Phe Gln Lys
 210 215 220
 Gly Met Pro Pro Arg Ile Leu Leu Asn Thr Asp Val Ala Pro Phe Ile

98/271

225 230 235 240
 Ser Asp Phe Thr Ala Phe Gln Asn Val Val Leu Val Leu Leu Asn Met
 245 250 255
 Leu Asp Asn Val Asp Lys Ser Ile Ala Leu Val Ser Tyr Pro Ile Glu
 260 265 270
 Ser Thr Leu Asp Asn Leu Ala Val Val Asp Trp Pro Trp Phe Lys Trp
 275 280 285
 Asp Tyr Ser Ser Thr Trp Met Cys Thr His Leu Ser Lys Glu Leu Leu
 290 295 300
 Ala Arg Tyr Arg Pro Ser Gly Leu Lys Ala Thr Leu Tyr Thr Gly Phe
 305 310 315 320
 Ser Phe Ser Ile Tyr Leu Arg Tyr Arg Lys Pro Tyr Gln Ser Val Gln
 325 330 335
 Tyr Lys Trp Cys Pro Arg Pro Thr Cys Cys Ile Asp Phe Tyr His Pro
 340 345 350
 Glu Arg Ser Thr Val Cys Arg Ser Arg Ser
 355 360

<210> 70

<211> 137

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 70

Met Pro Arg Pro Arg Ala His Arg Cys Val Trp Thr Arg Val Ala Ala
 1 5 10 15
 Ser Arg Thr Gly Ala Pro Arg Ser Thr Thr Ala Ser Cys Ser Ala Ser
 20 25 30
 Gly Arg Cys Ala Trp Ala Ser Val Trp Arg Cys Glu Cys Cys Gly Arg
 35 40 45
 Arg Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ser Ala Trp Ala Ser Arg Ala Trp Thr
 50 55 60
 Pro Arg Ala Cys Pro Cys Pro Ala Cys Arg Pro Ser Cys Ala Pro Thr
 65 70 75 80
 Trp Arg Ser Arg Ala Arg Arg Gly Arg Pro Cys Cys Leu Arg Ala Ala
 85 90 95
 Arg Ser Leu Gly Thr Trp Ser Ala Ser Gly Trp Thr Ala Ala Ala Ala
 100 105 110
 Ser Ser Pro Arg Ser Thr Pro Ala Ala Gly Ser Cys Cys Val Arg Ala

99/271

115 120 125
 Cys Pro Ser Ala Pro Arg Ser Gly Pro
 130 135
 <210> 71
 <211> 426
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 71
 Met Pro Leu Leu Trp Leu Arg Gly Phe Leu Leu Ala Ser Cys Trp Ile
 1 5 10 15
 Ile Val Arg Ser Ser Pro Thr Pro Gly Ser Glu Gly His Ser Ala Ala
 20 25 30
 Pro Asp Cys Pro Ser Cys Ala Leu Ala Ala Leu Pro Lys Asp Val Pro
 35 40 45
 Asn Ser Gln Pro Glu Met Val Glu Ala Val Lys Lys His Ile Leu Asn
 50 55 60
 Met Leu His Leu Lys Lys Arg Pro Asp Val Thr Gln Pro Val Pro Lys
 65 70 75 80
 Ala Ala Leu Leu Asn Ala Ile Arg Lys Leu His Val Gly Lys Val Gly
 85 90 95
 Glu Asn Gly Tyr Val Glu Ile Glu Asp Asp Ile Gly Arg Arg Ala Glu
 100 105 110
 Met Asn Glu Leu Met Glu Gln Thr Ser Glu Ile Ile Thr Phe Ala Glu
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Arg Lys Thr Leu His Phe Glu Ile Ser Lys Glu Gly
 130 135 140
 Ser Asp Leu Ser Val Val Glu Arg Ala Glu Val Trp Leu Phe Leu Lys
 145 150 155 160
 Val Pro Lys Ala Asn Arg Thr Arg Thr Lys Val Thr Ile Arg Leu Phe
 165 170 175
 Gln Gln Gln Lys His Pro Gln Gly Ser Leu Asp Thr Gly Glu Glu Ala
 180 185 190
 Glu Glu Val Gly Leu Lys Gly Glu Arg Ser Glu Leu Leu Leu Ser Glu
 195 200 205
 Lys Val Val Asp Ala Arg Lys Ser Thr Trp His Val Phe Pro Val Ser
 210 215 220
 Ser Ser Ile Gln Arg Leu Leu Asp Gln Gly Lys Ser Ser Leu Asp Val

100/271

225 230 235 240
 Arg Ile Ala Cys Glu Gln Cys Gln Glu Ser Gly Ala Ser Leu Val Leu
 245 250 255
 Leu Gly Lys Lys Lys Lys Lys Glu Glu Glu Gly Glu Gly Lys Lys Lys
 260 265 270
 Gly Gly Gly Glu Gly Gly Ala Gly Ala Asp Glu Glu Lys Glu Gln Ser
 275 280 285
 His Arg Pro Phe Leu Met Leu Gln Ala Arg Gln Ser Glu Asp His Pro
 ... 290 ... 295 ... 300 ...
 His Arg Arg Arg Arg Arg Gly Leu Glu Cys Asp Gly Lys Val Asn Ile
 305 310 315 320
 Cys Cys Lys Lys Gln Phe Phe Val Ser Phe Lys Asp Ile Gly Trp Asn
 325 330 335
 Asp Trp Ile Ile Ala Pro Ser Gly Tyr His Ala Asn Tyr Cys Glu Gly
 340 345 350
 Glu Cys Pro Ser His Ile Ala Gly Thr Ser Gly Ser Ser Leu Ser Phe
 355 360 365
 His Ser Thr Val Ile Asn His Tyr Arg Met Arg Gly His Ser Pro Phe
 370 375 380
 Ala Asn Leu Lys Ser Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Arg Pro Met Ser
 385 390 395 400
 Met Leu Tyr Tyr Asp Asp Gly Gln Asn Ile Ile Lys Lys Asp Ile Gln
 405 410 415
 Asn Met Ile Val Glu Glu Cys Gly Cys Ser
 420 425

<210> 72

<211> 868

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 72

Met Ala Ser Phe Pro Glu Thr Asp Phe Gln Ile Cys Leu Leu Cys Lys
 1 5 10 15
 Glu Met Cys Gly Ser Pro Ala Pro Leu Ser Ser Asn Ser Ser Ala Ser
 20 25 30
 Ser Ser Ser Ser Gln Thr Ser Thr Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 35 40 45
 Pro Gly Ala Ala Ala Arg Arg Leu His Val Leu Pro Cys Leu His Ala

101/271

50	55	60
Phe Cys Arg Pro Cys Leu Glu Ala His Arg Leu Pro Ala Ala Gly Gly		
65	70	75
Gly Ala Ala Gly Glu Pro Leu Lys Leu Arg Cys Pro Val Cys Asp Gln		
85	90	95
Lys Val Val Leu Ala Glu Ala Ala Gly Met Asp Ala Leu Pro Ser Ser		
100	105	110
Ala Phe Leu Leu Asn Asn Leu Leu Asp Ala Val Val Ala Thr Ala Asp		
115	120	125
Glu Pro Pro Pro Lys Asn Gly Arg Ala Gly Ala Pro Ala Gly Ala Gly		
130	135	140
Gly His Ser Asn His Arg His His Ala His His Ala His Pro Arg Ala		
145	150	155
Ser Ala Ser Ala Pro Pro Leu Pro Gln Ala Pro Gln Pro Pro Ala Pro		
165	170	175
Ser Arg Ser Ala Pro Gly Gly Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala Leu Leu		
180	185	190
Leu Arg Arg Pro His Gly Cys Ser Ser Cys Asp Glu Gly Asn Ala Ala		
195	200	205
Ser Ser Arg Cys Leu Asp Cys Gln Glu His Leu Cys Asp Asn Cys Val		
210	215	220
Arg Ala His Gln Arg Val Arg Leu Thr Lys Asp His Tyr Ile Glu Arg		
225	230	235
Gly Pro Pro Gly Pro Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gln Gln Leu Gly Leu		
245	250	255
Gly Pro Pro Phe Pro Gly Pro Pro Phe Ser Ile Leu Ser Val Phe Pro		
260	265	270
Glu Arg Leu Gly Phe Cys Gln His His Asp Asp Glu Val Leu His Leu		
275	280	285
Tyr Cys Asp Thr Cys Ser Val Pro Ile Cys Arg Glu Cys Thr Met Gly		
290	295	300
Arg His Gly Gly His Ser Phe Ile Tyr Leu Gln Glu Ala Leu Gln Asp		
305	310	315
Ser Arg Ala Leu Thr Ile Gln Leu Leu Ala Asp Ala Gln Gln Gly Arg		
325	330	335
Gln Ala Ile Gln Leu Ser Ile Glu Gln Ala Gln Thr Val Ala Glu Gln		
340	345	350

102/271

Val Glu Met Lys Ala Lys Val Val Gln Ser Glu Val Lys Ala Val Thr
 355 360 365
 Ala Arg His Lys Lys Ala Leu Glu Glu Arg Glu Cys Glu Leu Leu Trp
 370 375 380
 Lys Val Glu Lys Ile Arg Gln Val Lys Ala Lys Ser Leu Tyr Leu Gln
 385 390 395 400
 Val Glu Lys Leu Arg Gln Asn Leu Asn Lys Leu Glu Ser Thr Ile Ser
 405 410 415
 Ala Val Gln Gln Val Leu Glu Glu Gly Arg Ala Leu Asp Ile Leu Leu
 420 425 430
 Ala Arg Asp Arg Met Leu Ala Gln Val Gln Glu Leu Lys Thr Val Arg
 435 440 445
 Ser Leu Leu Gln Pro Gln Glu Asp Asp Arg Val Met Phe Thr Pro Pro
 450 455 460
 Asp Gln Ala Leu Tyr Leu Ala Ile Lys Ser Phe Gly Phe Val Ser Ser
 465 470 475 480
 Gly Ala Phe Ala Pro Leu Thr Lys Ala Thr Gly Asp Gly Leu Lys Arg
 485 490 495
 Ala Leu Gln Gly Lys Val Ala Ser Phe Thr Val Ile Gly Tyr Asp His
 500 505 510
 Asp Gly Glu Pro Arg Leu Ser Gly Gly Asp Leu Met Ser Ala Val Val
 515 520 525
 Leu Gly Pro Asp Gly Asn Leu Phe Gly Ala Glu Val Ser Asp Gln Gln
 530 535 540
 Asn Gly Thr Tyr Val Val Ser Tyr Arg Pro Gln Leu Glu Gly Glu His
 545 550 555 560
 Leu Val Ser Val Thr Leu Cys Asn Gln His Ile Glu Asn Ser Pro Phe
 565 570 575
 Lys Val Val Val Lys Ser Gly Arg Ser Tyr Val Gly Ile Gly Leu Pro
 580 585 590
 Gly Leu Ser Phe Gly Ser Glu Gly Asp Ser Asp Gly Lys Leu Cys Arg
 595 600 605
 Pro Trp Gly Val Ser Val Asp Lys Glu Gly Tyr Ile Ile Val Ala Asp
 610 615 620
 Arg Ser Asn Asn Arg Ile Gln Val Phe Lys Pro Cys Gly Ala Phe His
 625 630 635 640
 His Lys Phe Gly Thr Leu Gly Ser Arg Pro Gly Gln Phe Asp Arg Pro

103/271

	645		650		655
Ala Gly Val	Ala Cys Asp	Ala Ser Arg	Arg Ile Val	Val Val Ala	Asp Lys
	660		665		670
Asp Asn His	Arg Ile Gln	Ile Phe Thr	Phe Glu Gly	Gln Phe Leu	Leu
	675		680		685
Lys Phe Gly	Glu Lys Gly	Thr Lys Asn	Gly Gln Phe	Asn Tyr Pro	Trp
	690		695		700
Asp Val Ala	Val Asn Ser	Glu Gly Lys	Ile Leu Val	Ser Asp Thr	Arg
705		710		715	720
Asn His Arg	Ile Gln Leu	Phe Gly Pro	Asp Gly Val	Phe Leu Asn	Lys
	725		730		735
Tyr Gly Phe	Glu Gly Ala	Leu Trp Lys	His Phe Asp	Ser Pro Arg	Gly
	740		745		750
Val Ala Phe	Asn His Glu	Gly His Leu	Val Val Thr	Asp Phe Asn	Asn
	755		760		765
His Arg Leu	Leu Val Ile	His Pro Asp	Cys Gln Ser	Ala Arg Phe	Leu
	770		775		780
Gly Ser Glu	Gly Thr Gly	Asn Gly Gln	Phe Leu Arg	Pro Gln Gly	Val
785		790		795	800
Ala Val Asp	Gln Glu Gly	Arg Ile Ile	Val Ala Asp	Ser Arg Asn	His
	805		810		815
Arg Val Gln	Met Phe Glu	Ser Asn Gly	Ser Phe Leu	Cys Lys Phe	Gly
	820		825		830
Ala Gln Gly	Ser Gly Phe	Gly Gln Met	Asp Arg Pro	Ser Gly Ile	Ala
	835		840		845
Ile Thr Pro	Asp Gly Met	Ile Val Val	Val Asp Phe	Gly Asn Asn	Arg
	850		855		860
Ile Leu Val	Phe				

865

<210> 73

<211> 3477

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 73

Met Ala Asn	Arg Arg Val	Gly Arg Gly	Cys Trp Glu	Val Ser Pro	Thr
1	5	10	15		
Glu Arg Arg	Pro Pro Ala	Gly Leu Arg	Gly Pro Ala	Ala Glu Glu	Glu

104/271

20	25	30
Ala Ser Ser Pro Pro Val Leu Ser Leu Ser His Phe Cys Arg Ser Pro		
35	40	45
Phe Leu Cys Phe Gly Asp Val Leu Leu Gly Ala Ser Arg Thr Leu Ser		
50	55	60
Leu Ala Leu Asp Asn Pro Asn Glu Glu Val Ala Glu Val Lys Ile Ser		
65	70	75
His Phe Pro Ala Ala Asp Leu Gly Phe Ser Val Ser Gln Arg Cys Phe		
85	90	95
Val Leu Gln Pro Lys Glu Lys Ile Val Ile Ser Val Asn Trp Thr Pro		
100	105	110
Leu Lys Glu Gly Arg Val Arg Glu Ile Met Thr Phe Leu Val Asn Asp		
115	120	125
Val Leu Lys His Gln Ala Ile Leu Leu Gly Asn Ala Glu Glu Gln Lys		
130	135	140
Lys Lys Lys Arg Ser Leu Trp Asp Thr Ile Lys Lys Lys Lys Ile Ser		
145	150	155
Ala Ser Thr Ser His Asn Arg Arg Val Ser Asn Ile Gln Asn Val Asn		
165	170	175
Lys Thr Phe Ser Val Ser Gln Lys Val Asp Arg Val Arg Ser Pro Leu		
180	185	190
Gln Ala Cys Glu Asn Leu Ala Met Asn Glu Gly Gly Pro Pro Thr Glu		
195	200	205
Asn Asn Ser Leu Ile Leu Glu Glu Asn Lys Ile Pro Ile Ser Pro Ile		
210	215	220
Ser Pro Ala Phe Asn Glu Cys His Gly Ala Thr Cys Leu Pro Leu Ser		
225	230	235
Val Arg Arg Ser Thr Thr Tyr Ser Ser Leu His Ala Ser Glu Asn Arg		
245	250	255
Glu Leu Leu Asn Val His Ser Ala Asn Val Ser Lys Val Ser Phe Asn		
260	265	270
Glu Lys Ala Val Thr Glu Thr Ser Phe Asn Ser Val Asn Val Asn Gly		
275	280	285
Gln Arg Gly Glu Asn Ser Lys Leu Ser Leu Thr Pro Asn Cys Ser Ser		
290	295	300
Thr Leu Asn Ile Thr Gln Ser Gln Ile His Phe Leu Ser Pro Asp Ser		
305	310	315
		320

105/271

Phe Val Asn Asn Ser His Gly Ala Asn Asn Glu Leu Glu Leu Val Thr
 325 330 335
 Cys Leu Ser Ser Asp Met Phe Met Lys Asp Asn Ser Gln Pro Val His
 340 345 350
 Leu Glu Ser Thr Ile Ala His Glu Ile Tyr Gln Lys Ile Leu Ser Pro
 355 360 365
 Asp Ser Phe Ile Lys Asp Asn Tyr Gly Leu Asn Gln Asp Leu Glu Ser
 370 375 380
 Glu Ser Val Asn Pro Ile Leu Ser Pro Asn Gln Phe Leu Lys Asp Asn
 385 390 395 400
 Met Ala Tyr Met Cys Thr Ser Gln Gln Thr Cys Lys Val Pro Leu Ser
 405 410 415
 Asn Glu Asn Ser Gln Val Pro Gln Ser Pro Glu Asp Trp Arg Lys Ser
 420 425 430
 Glu Val Ser Pro Arg Ile Pro Glu Cys Gln Gly Ser Lys Ser Pro Lys
 435 440 445
 Ala Ile Phe Glu Glu Leu Val Glu Met Lys Ser Asn Tyr Tyr Ser Phe
 450 455 460
 Ile Lys Gln Asn Asn Pro Lys Phe Ser Ala Val Gln Asp Ile Ser Ser
 465 470 475 480
 His Ser His Asn Lys Gln Pro Lys Arg Arg Pro Ile Leu Ser Ala Thr
 485 490 495
 Val Thr Lys Arg Lys Ala Thr Cys Thr Arg Glu Asn Gln Thr Glu Ile
 500 505 510
 Asn Lys Pro Lys Ala Lys Arg Cys Leu Asn Ser Ala Val Gly Glu His
 515 520 525
 Glu Lys Val Ile Asn Asn Gln Lys Glu Lys Glu Asp Phe His Ser Tyr
 530 535 540
 Leu Pro Ile Ile Asp Pro Ile Leu Ser Lys Ser Lys Ser Tyr Lys Asn
 545 550 555 560
 Glu Val Thr Pro Ser Ser Thr Thr Ala Ser Val Ala Arg Lys Arg Lys
 565 570 575
 Ser Asp Gly Ser Met Glu Asp Ala Asn Val Arg Val Ala Ile Thr Glu
 580 585 590
 His Thr Glu Val Arg Glu Ile Lys Arg Ile His Phe Ser Pro Ser Glu
 595 600 605
 Pro Lys Thr Ser Ala Val Lys Lys Thr Lys Asn Val Thr Thr Pro Ile

106/271

610	615	620
Ser Lys Arg Ile Ser Asn Arg Glu Lys Leu Asn Leu Lys Lys Lys Thr		
625	630	635
Asp Leu Ser Ile Phe Arg Thr Pro Ile Ser Lys Thr Asn Lys Arg Thr		640
	645	650
Lys Pro Ile Ile Ala Val Ala Gln Ser Ser Leu Thr Phe Ile Lys Pro		655
	660	665
Leu Lys Thr Asp Ile Pro Arg His Pro Met Pro Phe Ala Ala Lys Asn		670
675	680	685
Met Phe Tyr Asp Glu Arg Trp Lys Glu Lys Gln Glu Gln Gly Phe Thr		
690	695	700
Trp Trp Leu Asn Phe Ile Leu Thr Pro Asp Asp Phe Thr Val Lys Thr		
705	710	715
Asn Ile Ser Glu Val Asn Ala Ala Thr Leu Leu Leu Gly Ile Glu Asn		720
	725	730
Gln His Lys Ile Ser Val Pro Arg Ala Pro Thr Lys Glu Glu Met Ser		735
	740	745
Leu Arg Ala Tyr Thr Ala Arg Cys Arg Leu Asn Arg Leu Arg Arg Ala		750
755	760	765
Ala Cys Arg Leu Phe Thr Ser Glu Lys Met Val Lys Ala Ile Lys Lys		
770	775	780
Leu Glu Ile Glu Ile Glu Ala Arg Arg Leu Ile Val Arg Lys Asp Arg		
785	790	795
His Leu Trp Lys Asp Val Gly Glu Arg Gln Lys Val Leu Asn Trp Leu		800
	805	810
Leu Ser Tyr Asn Pro Leu Trp Leu Arg Ile Gly Leu Glu Thr Thr Tyr		815
	820	825
Gly Glu Leu Ile Ser Leu Glu Asp Asn Ser Asp Val Thr Gly Leu Ala		830
	835	840
Met Phe Ile Leu Asn Arg Leu Leu Trp Asn Pro Asp Ile Ala Ala Glu		845
850	855	860
Tyr Arg His Pro Thr Val Pro His Leu Tyr Arg Asp Gly His Glu Glu		
865	870	875
Ala Leu Ser Lys Phe Thr Leu Lys Lys Leu Leu Leu Leu Val Cys Phe		880
	885	890
Leu Asp Tyr Ala Lys Ile Ser Arg Leu Ile Asp His Asp Pro Cys Leu		895
	900	905
		910

107/271

Phe Cys Lys Asp Ala Glu Phe Lys Ala Ser Lys Glu Ile Leu Leu Ala
 915 920 925
 Phe Ser Arg Asp Phe Leu Ser Gly Glu Gly Asp Leu Ser Arg His Leu
 930 935 940
 Gly Leu Leu Gly Leu Pro Val Asn His Val Gln Thr Pro Phe Asp Glu
 945 950 955 960
 Phe Asp Phe Ala Val Thr Asn Leu Ala Val Asp Leu Gln Cys Gly Val
 965 970 975
 Arg Leu Val Arg Thr Met Glu Leu Leu Thr Gln Asn Trp Asp Leu Ser
 980 985 990
 Lys Lys Leu Arg Ile Pro Ala Ile Ser Arg Leu Gln Lys Met His Asn
 995 1000 1005
 Val Asp Ile Val Leu Gln Val Leu Lys Ser Arg Gly Ile Glu Leu
 1010 1015 1020
 Ser Asp Glu His Gly Asn Thr Ile Leu Ser Lys Asp Ile Val Asp
 1025 1030 1035
 Arg His Arg Glu Lys Thr Leu Arg Leu Leu Trp Lys Ile Ala Phe
 1040 1045 1050
 Ala Phe Gln Val Asp Ile Ser Leu Asn Leu Asp Gln Leu Lys Glu
 1055 1060 1065
 Glu Ile Ala Phe Leu Lys His Thr Lys Ser Ile Lys Lys Thr Ile
 1070 1075 1080
 Ser Leu Leu Ser Cys His Ser Asp Asp Leu Ile Asn Lys Lys Lys
 1085 1090 1095
 Gly Lys Arg Asp Ser Gly Ser Phe Glu Gln Tyr Ser Glu Asn Ile
 1100 1105 1110
 Lys Leu Leu Met Asp Trp Val Asn Ala Val Cys Ala Phe Tyr Asn
 1115 1120 1125
 Lys Lys Val Glu Asn Phe Thr Val Ser Phe Ser Asp Gly Arg Val
 1130 1135 1140
 Leu Cys Tyr Leu Ile His His Tyr His Pro Cys Tyr Val Pro Phe
 1145 1150 1155
 Asp Ala Ile Cys Gln Arg Thr Thr Gln Thr Val Glu Cys Thr Gln
 1160 1165 1170
 Thr Gly Ser Val Val Leu Asn Ser Ser Ser Glu Ser Asp Asp Ser
 1175 1180 1185
 Ser Leu Asp Met Ser Leu Lys Ala Phe Asp His Glu Asn Thr Ser

1190	1195	1200
Glu Leu Tyr Lys Glu Leu Leu	Glu Asn Glu Lys Lys	Asn Phe His
1205	1210	1215
Leu Val Arg Ser Ala Val Arg	Asp Leu Gly Gly Ile	Pro Ala Met
1220	1225	1230
Ile Asn His Ser Asp Met Ser	Asn Thr Ile Pro Asp	Glu Lys Val
1235	1240	1245
Val Ile Thr Tyr Leu Ser Phe	Leu Cys Ala Arg Leu	Leu Asp Leu
1250	1255	1260
Arg Lys Glu Ile Arg Ala Ala	Arg Leu Ile Gln Thr	Thr Trp Arg
1265	1270	1275
Lys Tyr Lys Leu Lys Thr Asp	Leu Lys Arg His Gln	Glu Arg Glu
1280	1285	1290
Lys Ala Ala Arg Ile Ile Gln	Leu Ala Val Ile Asn	Phe Leu Ala
1295	1300	1305
Lys Gln Arg Leu Arg Lys Arg	Val Asn Ala Ala Leu	Val Ile Gln
1310	1315	1320
Lys Tyr Trp Arg Arg Val Leu	Ala Gln Arg Lys Leu	Leu Met Leu
1325	1330	1335
Lys Lys Glu Lys Leu Glu Lys	Val Gln Asn Lys Ala	Ala Ser Leu
1340	1345	1350
Ile Gln Gly Tyr Trp Arg Arg	Tyr Ser Thr Arg Gln	Arg Phe Leu
1355	1360	1365
Lys Leu Lys Tyr Tyr Ser Ile	Ile Leu Gln Ser Arg	Ile Arg Met
1370	1375	1380
Ile Ile Ala Val Thr Ser Tyr	Lys Arg Tyr Leu Trp	Ala Thr Val
1385	1390	1395
Thr Ile Gln Arg His Trp Arg	Ala Tyr Leu Arg Arg	Lys Gln Asp
1400	1405	1410
Gln Gln Arg Tyr Glu Met Leu	Lys Ser Ser Thr Leu	Ile Ile Gln
1415	1420	1425
Ser Met Phe Arg Lys Trp Lys	Gln Arg Lys Met Gln	Ser Gln Val
1430	1435	1440
Lys Ala Thr Val Ile Leu Gln	Arg Ala Phe Arg Glu	Trp His Leu
1445	1450	1455
Arg Lys Gln Ala Lys Glu Glu	Asn Ser Ala Ile Ile	Ile Gln Ser
1460	1465	1470

109/271

Trp Tyr	Arg Met His Lys Glu	Leu Arg Lys Tyr Ile	Tyr Ile Arg
1475	1480	1485	
Ser Cys	Val Val Ile Ile Gln	Lys Arg Phe Arg Cys	Phe Gln Ala
1490	1495	1500	
Gln Lys	Leu Tyr Lys Arg Arg	Lys Glu Ser Ile Leu	Thr Ile Gln
1505	1510	1515	
Lys Tyr	Tyr Lys Ala Tyr Leu	Lys Gly Lys Ile Glu	Arg Thr Asn
1520	1525	1530	
Tyr Leu	Gln Lys Arg Ala Ala	Ala Ile Gln Leu Gln	Ala Ala Phe
1535	1540	1545	
Arg Arg	Leu Lys Ala His Asn	Leu Cys Arg Gln Ile	Arg Ala Ala
1550	1555	1560	
Cys Val	Ile Gln Ser Tyr Trp	Arg Met Arg Gln Asp	Arg Val Arg
1565	1570	1575	
Phe Leu	Asn Leu Lys Lys Thr	Ile Ile Lys Phe Gln	Ala His Val
1580	1585	1590	
Arg Lys	His Gln Gln Arg Gln	Lys Tyr Lys Lys Met	Lys Lys Ala
1595	1600	1605	
Ala Val	Ile Ile Gln Thr His	Phe Arg Ala Tyr Ile	Phe Ala Met
1610	1615	1620	
Lys Val	Leu Ala Ser Tyr Gln	Lys Thr Arg Ser Ala	Val Ile Val
1625	1630	1635	
Leu Gln	Ser Ala Tyr Arg Gly	Met Gln Ala Arg Lys	Met Tyr Ile
1640	1645	1650	
His Ile	Leu Thr Ser Val Ile	Lys Ile Gln Ser Tyr	Tyr Arg Ala
1655	1660	1665	
Tyr Val	Ser Lys Lys Glu Phe	Leu Ser Leu Lys Asn	Ala Thr Ile
1670	1675	1680	
Lys Leu	Gln Ser Thr Val Lys	Met Lys Gln Thr Arg	Lys Gln Tyr
1685	1690	1695	
Leu His	Leu Arg Ala Ala Ala	Leu Phe Ile Gln Gln	Cys Tyr Arg
1700	1705	1710	
Ser Lys	Lys Ile Ala Ala Gln	Lys Arg Glu Glu Tyr	Met Gln Met
1715	1720	1725	
Arg Glu	Ser Cys Ile Lys Leu	Gln Ala Phe Val Arg	Gly Tyr Leu
1730	1735	1740	
Val Arg	Lys Gln Met Arg Leu	Gln Arg Lys Ala Val	Ile Ser Leu

110/271

1745	1750	1755
Gln Ser Tyr Phe Arg Met Arg	Lys Ala Arg Gln Tyr	Tyr Leu Lys
1760	1765	1770
Met Tyr Lys Ala Ile Ile Val	Ile Gln Asn Tyr Tyr	His Ala Tyr
1775	1780	1785
Lys Ala Gln Val Asn Gln Arg	Lys Asn Phe Leu Gln	Val Lys Lys
1790	1795	1800
Ala Ala Thr Cys Leu Gln Ala	Ala Tyr Arg Gly Tyr	Lys Val Arg
1805	1810	1815
Gln Leu Ile Lys Gln Gln Ser	Ile Ala Ala Leu Lys	Ile Gln Ser
1820	1825	1830
Ala Phe Arg Gly Tyr Asn Lys	Arg Val Lys Tyr Gln	Ser Val Leu
1835	1840	1845
Gln Ser Ile Ile Lys Ile Gln	Arg Trp Tyr Arg Ala	Tyr Lys Thr
1850	1855	1860
Leu His Asp Thr Arg Thr His	Phe Leu Lys Thr Lys	Ala Ala Val
1865	1870	1875
Ile Ser Leu Gln Ser Ala Tyr	Arg Gly Trp Lys Val	Arg Lys Gln
1880	1885	1890
Ile Arg Arg Glu His Gln Ala	Ala Leu Lys Ile Gln	Ser Ala Phe
1895	1900	1905
Arg Met Ala Lys Ala Gln Lys	Gln Phe Arg Leu Phe	Lys Thr Ala
1910	1915	1920
Ala Leu Val Ile Gln Gln Asn	Phe Arg Ala Trp Thr	Ala Gly Arg
1925	1930	1935
Lys Gln Cys Met Glu Tyr Ile	Glu Leu Arg His Ala	Val Leu Val
1940	1945	1950
Leu Gln Ser Met Trp Lys Gly	Lys Thr Leu Arg Arg	Gln Leu Gln
1955	1960	1965
Arg Gln His Lys Cys Ala Ile	Ile Ile Gln Ser Tyr	Tyr Arg Met
1970	1975	1980
His Val Gln Gln Lys Lys Trp	Lys Ile Met Lys Lys	Ala Ala Leu
1985	1990	1995
Leu Ile Gln Lys Tyr Tyr Arg	Ala Tyr Ser Ile Gly	Arg Glu Gln
2000	2005	2010
Asn His Leu Tyr Leu Lys Thr	Lys Ala Ala Val Val	Thr Leu Gln
2015	2020	2025

111/271

Ser Ala	Tyr Arg Gly Met Lys	Val Arg Lys Arg Ile	Lys Asp Cys
2030	2035	2040	
Asn Lys	Ala Ala Val Thr Ile	Gln Ser Lys Tyr Arg	Ala Tyr Lys
2045	2050	2055	
Thr Lys	Lys Lys Tyr Ala Thr	Tyr Arg Ala Ser Ala	Ile Ile Ile
2060	2065	2070	
Gln Arg	Trp Tyr Arg Gly Ile	Lys Ile Thr Asn His	Gln His Lys
2075	2080	2085	
Glu Tyr	Leu Asn Leu Lys Lys	Thr Ala Ile Lys Ile	Gln Ser Val
2090	2095	2100	
Tyr Arg	Gly Ile Arg Val Arg	Arg His Ile Gln His	Met His Arg
2105	2110	2115	
Ala Ala	Thr Phe Ile Lys Ala	Met Phe Lys Met His	Gln Ser Arg
2120	2125	2130	
Ile Ser	Tyr His Thr Met Arg	Lys Ala Ala Ile Val	Ile Gln Val
2135	2140	2145	
Arg Cys	Arg Ala Tyr Tyr Gln	Gly Lys Met Gln Arg	Glu Lys Tyr
2150	2155	2160	
Leu Thr	Ile Leu Lys Ala Val	Lys Val Leu Gln Ala	Ser Phe Arg
2165	2170	2175	
Gly Val	Arg Val Arg Arg Thr	Leu Arg Lys Met Gln	Thr Ala Ala
2180	2185	2190	
Thr Leu	Ile Gln Ser Asn Tyr	Arg Arg Tyr Arg Gln	Gln Thr Tyr
2195	2200	2205	
Phe Asn	Lys Leu Lys Lys Ile	Thr Lys Thr Val Gln	Gln Arg Tyr
2210	2215	2220	
Trp Ala	Met Lys Glu Arg Asn	Ile Gln Phe Gln Arg	Tyr Asn Lys
2225	2230	2235	
Leu Arg	His Ser Val Ile Tyr	Ile Gln Ala Ile Phe	Arg Gly Lys
2240	2245	2250	
Lys Ala	Arg Arg His Leu Lys	Met Met His Ile Ala	Ala Thr Leu
2255	2260	2265	
Ile Gln	Arg Arg Phe Arg Thr	Leu Met Met Arg Arg	Arg Phe Leu
2270	2275	2280	
Ser Leu	Lys Lys Thr Ala Ile	Leu Ile Gln Arg Lys	Tyr Arg Ala
2285	2290	2295	
His Leu	Cys Thr Lys His His	Leu Gln Phe Leu Gln	Val Gln Asn

2300	2305	2310
Ala Val Ile Lys Ile Gln Ser	Ser Tyr Arg Arg Trp	Met Ile Arg
2315	2320	2325
Lys Arg Met Arg Glu Met His	Arg Ala Ala Thr Phe	Ile Gln Ser
2330	2335	2340
Thr Phe Arg Met His Arg Leu	His Met Arg Tyr Arg	Ala Leu Lys
2345	2350	2355
Gln Ala Ser Val Val Ile Gln	Gln Gln Tyr Gln Ala	Asn Arg Ala
2360	2365	2370
Ala Lys Leu Gln Arg Gln His	Tyr Leu Arg Gln Arg	His Ser Ala
2375	2380	2385
Val Ile Leu Gln Ala Ala Phe	Arg Gly Met Lys Thr	Arg Arg His
2390	2395	2400
Leu Lys Ser Met His Ser Ser	Ala Thr Leu Ile Gln	Ser Arg Phe
2405	2410	2415
Arg Ser Leu Leu Val Arg Arg	Arg Phe Ile Ser Leu	Lys Lys Ala
2420	2425	2430
Thr Ile Phe Val Gln Arg Lys	Tyr Arg Ala Thr Ile	Cys Ala Lys
2435	2440	2445
His Lys Leu Tyr Gln Phe Leu	His Leu Arg Lys Ala	Ala Ile Thr
2450	2455	2460
Ile Gln Ser Ser Tyr Arg Arg	Leu Met Val Lys Lys	Lys Leu Gln
2465	2470	2475
Glu Met Gln Arg Ala Ala Val	Leu Ile Gln Ala Thr	Phe Arg Met
2480	2485	2490
His Arg Thr Tyr Ile Thr Phe	Gln Thr Trp Lys His	Ala Ser Ile
2495	2500	2505
Leu Ile Gln Gln His Tyr Arg	Thr Tyr Arg Ala Ala	Lys Leu Gln
2510	2515	2520
Arg Glu Asn Tyr Ile Arg Gln	Trp His Ser Ala Val	Val Ile Gln
2525	2530	2535
Ala Ala Tyr Lys Gly Met Lys	Ala Arg Gln Leu Leu	Arg Glu Lys
2540	2545	2550
His Lys Ala Ser Ile Val Ile	Gln Ser Thr Tyr Arg	Met Tyr Arg
2555	2560	2565
Gln Tyr Cys Phe Tyr Gln Lys	Leu Gln Trp Ala Thr	Lys Ile Ile
2570	2575	2580

113/271

Gln Glu Lys Tyr Arg Ala Asn	Lys Lys Lys Gln Lys	Val Phe Gln
2585	2590	2595
His Asn Glu Leu Lys Lys Glu	Thr Cys Val Gln Ala	Gly Phe Gln
2600	2605	2610
Asp Met Asn Ile Lys Lys Gln	Ile Gln Glu Gln His	Gln Ala Ala
2615	2620	2625
Ile Ile Ile Gln Lys His Cys	Lys Ala Phe Lys Ile	Arg Lys His
2630	2635	2640
Tyr Leu His Leu Arg Ala Thr	Val Val Ser Ile Gln	Arg Arg Tyr
2645	2650	2655
Arg Lys Leu Thr Ala Val Arg	Thr Gln Ala Val Ile	Cys Ile Gln
2660	2665	2670
Ser Tyr Tyr Arg Gly Phe Lys	Val Arg Lys Asp Ile	Gln Asn Met
2675	2680	2685
His Arg Ala Ala Thr Leu Ile	Gln Ser Phe Tyr Arg	Met His Arg
2690	2695	2700
Ala Lys Val Asp Tyr Glu Thr	Lys Lys Thr Ala Ile	Val Val Ile
2705	2710	2715
Gln Asn Tyr Tyr Arg Leu Tyr	Val Arg Val Lys Thr	Glu Arg Lys
2720	2725	2730
Asn Phe Leu Ala Val Gln Lys	Ser Val Arg Thr Ile	Gln Ala Ala
2735	2740	2745
Phe Arg Gly Met Lys Val Arg	Gln Lys Leu Lys Asn	Val Ser Glu
2750	2755	2760
Glu Lys Met Ala Ala Ile Val	Asn Gln Ser Ala Leu	Cys Cys Tyr
2765	2770	2775
Arg Ser Lys Thr Gln Tyr Glu	Ala Val Gln Ser Glu	Gly Val Met
2780	2785	2790
Ile Gln Glu Trp Tyr Lys Ala	Ser Gly Leu Ala Cys	Ser Gln Glu
2795	2800	2805
Ala Glu Tyr His Ser Gln Ser	Arg Ala Ala Val Thr	Ile Gln Lys
2810	2815	2820
Ala Phe Cys Arg Met Val Thr	Arg Lys Leu Glu Thr	Gln Lys Cys
2825	2830	2835
Ala Ala Leu Arg Ile Gln Phe	Phe Leu Gln Met Ala	Val Tyr Arg
2840	2845	2850
Arg Arg Phe Val Gln Gln Lys	Arg Ala Ala Ile Thr	Leu Gln His

114/271

2855	2860	2865
Tyr Phe Arg Thr Trp Gln Thr	Arg Lys Gln Phe Leu	Leu Tyr Arg
2870	2875	2880
Lys Ala Ala Val Val Leu Gln	Asn His Tyr Arg Ala	Phe Leu Ser
2885	2890	2895
Ala Lys His Gln Arg Gln Val	Tyr Leu Gln Ile Arg	Ser Ser Val
2900	2905	2910
Ile Ile Ile Gln Ala Arg Ser	Lys Gly Phe Ile Gln	Lys Arg Lys
2915	2920	2925
Phe Gln Glu Ile Lys Asn Ser	Thr Ile Lys Ile Gln	Ala Met Trp
2930	2935	2940
Arg Arg Tyr Arg Ala Lys Lys	Tyr Leu Cys Lys Val	Lys Ala Ala
2945	2950	2955
Cys Lys Ile Gln Ala Trp Tyr	Arg Cys Trp Arg Ala	His Lys Glu
2960	2965	2970
Tyr Leu Ala Ile Leu Lys Ala	Val Lys Ile Ile Gln	Gly Cys Phe
2975	2980	2985
Tyr Thr Lys Leu Glu Arg Thr	Arg Phe Leu Asn Val	Arg Ala Ser
2990	2995	3000
Ala Ile Ile Ile Gln Arg Lys	Trp Arg Ala Ile Leu	Pro Ala Lys
3005	3010	3015
Ile Ala His Glu His Phe Leu	Met Ile Lys Arg His	Arg Ala Ala
3020	3025	3030
Cys Leu Ile Gln Ala His Tyr	Arg Gly Tyr Lys Gly	Arg Gln Val
3035	3040	3045
Phe Leu Arg Gln Lys Ser Ala	Ala Leu Ile Ile Gln	Lys Tyr Ile
3050	3055	3060
Arg Ala Arg Glu Ala Gly Lys	His Glu Arg Ile Lys	Tyr Ile Glu
3065	3070	3075
Phe Lys Lys Ser Thr Val Ile	Leu Gln Ala Leu Val	Arg Gly Trp
3080	3085	3090
Leu Val Arg Lys Arg Phe Leu	Glu Gln Arg Ala Lys	Ile Arg Leu
3095	3100	3105
Leu His Phe Thr Ala Ala Ala	Tyr Tyr His Leu Asn	Ala Val Arg
3110	3115	3120
Ile Gln Arg Ala Tyr Lys Leu	Tyr Leu Ala Val Lys	Asn Ala Asn
3125	3130	3135

115/271

Lys Gln Val Asn Ser Val Ile	Cys Ile Gln Arg Trp Phe Arg Ala
3140	3145 3150
Arg Leu Gln Glu Lys Arg Phe	Ile Gln Lys Tyr His Ser Ile Lys
3155	3160 3165
Lys Ile Glu His Glu Gly Gln	Glu Cys Leu Ser Gln Arg Asn Arg
3170	3175 3180
Ala Ala Ser Val Ile Gln Lys	Ala Val Arg His Phe Leu Leu Arg
3185	3190 3195
Lys Lys Gln Glu Lys Phe Thr	Ser Gly Ile Ile Lys Ile Gln Ala
3200	3205 3210
Leu Trp Arg Gly Tyr Ser Trp	Arg Lys Lys Asn Asp Cys Thr Lys
3215	3220 3225
Ile Lys Ala Ile Arg Leu Ser	Leu Gln Val Val Asn Arg Glu Ile
3230	3235 3240
Arg Glu Glu Asn Lys Leu Tyr	Lys Arg Thr Ala Leu Ala Leu His
3245	3250 3255
Tyr Leu Leu Thr Tyr Lys His	Leu Ser Ala Ile Leu Glu Ala Leu
3260	3265 3270
Lys His Leu Glu Val Val Thr	Arg Leu Ser Pro Leu Cys Cys Glu
3275	3280 3285
Asn Met Ala Gln Ser Gly Ala	Ile Ser Lys Ile Phe Val Leu Ile
3290	3295 3300
Arg Ser Cys Asn Arg Ser Ile	Pro Cys Met Glu Val Ile Arg Tyr
3305	3310 3315
Ala Val Gln Val Leu Leu Asn	Val Ser Lys Tyr Glu Lys Thr Thr
3320	3325 3330
Ser Ala Val Tyr Asp Val Glu	Asn Cys Ile Asp Ile Leu Leu Glu
3335	3340 3345
Leu Leu Gln Ile Tyr Arg Glu	Lys Pro Gly Asn Lys Val Ala Asp
3350	3355 3360
Lys Gly Gly Ser Ile Phe Thr	Lys Thr Cys Cys Leu Leu Ala Ile
3365	3370 3375
Leu Leu Lys Thr Thr Asn Arg	Ala Ser Asp Val Arg Ser Arg Ser
3380	3385 3390
Lys Val Val Asp Arg Ile Tyr	Ser Leu Tyr Lys Leu Thr Ala His
3395	3400 3405
Lys His Lys Met Asn Thr Glu	Arg Ile Leu Tyr Lys Gln Lys Lys

116/271

3410 3415 3420
 Asn Ser Ser Ile Ser Ile Pro Phe Ile Pro Glu Thr Pro Val Arg
 3425 3430 3435
 Thr Arg Ile Val Ser Arg Leu Lys Pro Asp Trp Val Leu Arg Arg
 3440 3445 3450
 Asp Asn Met Glu Glu Ile Thr Asn Pro Leu Gln Ala Ile Gln Met
 3455 3460 3465
 Val Met Asp Thr Leu Gly Ile Pro Tyr

3470

3475

<210> 74

<211> 398

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 74

Met Ala Ala Val Ala Val Leu Arg Asn Asp Ser Leu Gln Ala Phe Leu
 1 5 10 15
 Gln Asp Arg Thr Pro Ser Ala Ser Pro Asp Leu Gly Lys His Ser Pro
 20 25 30
 Leu Ala Leu Leu Ala Ala Thr Cys Ser Arg Ile Gly Gln Pro Gly Ala
 35 40 45
 Ala Ala Pro Pro Asp Phe Leu Gln Val Pro Tyr Asp Pro Ala Leu Gly
 50 55 60
 Ser Pro Ser Arg Leu Phe His Pro Trp Thr Ala Asp Met Pro Ala His
 65 70 75 80
 Ser Pro Gly Ala Leu Pro Pro Pro His Pro Ser Leu Gly Leu Thr Pro
 85 90 95
 Gln Lys Thr His Leu Gln Pro Ser Phe Gly Ala Ala His Glu Leu Pro
 100 105 110
 Leu Thr Pro Pro Ala Asp Pro Ser Tyr Pro Tyr Glu Phe Ser Pro Val
 115 120 125
 Lys Met Leu Pro Ser Ser Met Ala Ala Leu Pro Ala Ser Cys Ala Pro
 130 135 140
 Ala Tyr Val Pro Tyr Ala Ala Gln Ala Ala Leu Pro Pro Gly Tyr Ser
 145 150 155 160
 Asn Leu Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Thr Cys Arg
 165 170 175
 Gln Leu Ser Pro Asn Pro Ala Pro Asp Asp Leu Pro Trp Trp Ser Ile

117/271

180	185	190
Pro Gln Ala Gly Ala Gly Pro Gly Ala Ser Gly Val Pro Gly Ser Gly		
195	200	205
Leu Ser Gly Ala Cys Ala Gly Ala Pro His Ala Pro Arg Phe Pro Ala		
210	215	220
Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Leu Gln Arg Gly Leu		
225	230	235
Val Leu Gly Pro Ser Asp Phe Ala Gln Tyr Gln Ser Gln Ile Ala Ala		
245	250	255
Leu Leu Gln Thr Lys Ala Pro Leu Ala Ala Thr Ala Arg Arg Cys Arg		
260	265	270
Arg Cys Arg Cys Pro Asn Cys Gln Ala Ala Gly Gly Ala Pro Glu Ala		
275	280	285
Glu Pro Gly Lys Lys Lys Gln His Val Cys His Val Pro Gly Cys Gly		
290	295	300
Lys Val Tyr Gly Lys Thr Ser His Leu Lys Ala His Leu Arg Trp His		
305	310	315
Thr Gly Glu Arg Pro Phe Val Cys Asn Trp Leu Phe Cys Gly Lys Ser		
325	330	335
Phe Thr Arg Ser Asp Glu Leu Gln Arg His Leu Arg Thr His Thr Gly		
340	345	350
Glu Lys Arg Phe Ala Cys Pro Glu Cys Gly Lys Arg Phe Met Arg Ser		
355	360	365
Asp His Leu Ala Lys His Val Lys Thr His Gln Asn Lys Lys Leu Lys		
370	375	380
Val Ala Glu Ala Gly Val Lys Arg Glu Asp Ala Arg Asp Leu		
385	390	395

<210> 75

<211> 514

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 75

Met Gly Lys Asp Phe Arg Tyr Tyr Phe Gln His Pro Trp Ser Arg Met
1 5 10 15
Ile Val Ala Tyr Leu Val Ile Phe Phe Asn Phe Leu Ile Phe Ala Glu
20 25 30
Asp Pro Val Ser His Ser Gln Thr Glu Ala Asn Val Ile Val Val Gly

118/271

35	40	45
Asn Cys Phe Ser Phe Val Thr	Asn Lys Tyr Pro Arg Gly Val Gly Trp	
50	55	60
Arg Ile Leu Lys Val Leu Leu Trp	Leu Leu Ala Ile Leu Thr Gly Leu	
65	70	75
Ile Ala Gly Lys Phe Leu Phe His	Gln Arg Leu Phe Gly Gln Leu Leu	
85	90	95
Arg Leu Lys Met Phe Arg Glu Asp	His Gly Ser Trp Met Thr Met Phe	
100	105	110
Phe Ser Thr Ile Leu Phe Leu Phe	Ile Phe Ser His Ile Tyr Asn Thr	
115	120	125
Ile Leu Leu Met Asp Gly Asn Met	Gly Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Tyr	
130	135	140
Met Gly Ile Arg Asn Glu Ser Phe	Met Lys Leu Ala Ala Val Gly Thr	
145	150	155
Trp Met Gly Asp Phe Val Thr Ala	Trp Met Val Thr Asp Met Met Leu	
165	170	175
Gln Asp Lys Pro Tyr Pro Asp Trp	Gly Lys Ser Ala Arg Ala Phe Trp	
180	185	190
Lys Lys Gly Asn Val Arg Ile Thr	Leu Phe Trp Thr Val Leu Phe Thr	
195	200	205
Leu Thr Ser Val Val Val Leu Val	Ile Thr Thr Asp Trp Ile Ser Trp	
210	215	220
Asp Lys Leu Asn Arg Gly Phe Leu	Pro Ser Asp Glu Val Ser Arg Ala	
225	230	235
Phe Leu Ala Ser Phe Ile Leu Val	Phe Asp Leu Leu Ile Val Met Gln	
245	250	255
Asp Trp Glu Phe Pro His Phe Met	Gly Asp Val Asp Val Asn Leu Pro	
260	265	270
Gly Leu His Thr Pro His Met Gln	Phe Lys Ile Pro Phe Phe Gln Lys	
275	280	285
Ile Phe Lys Glu Glu Tyr Arg Ile	His Ile Thr Gly Lys Trp Phe Asn	
290	295	300
Tyr Gly Ile Ile Phe Leu Val Leu	Ile Leu Asp Leu Asn Met Trp Lys	
305	310	315
Asn Gln Ile Phe Tyr Lys Pro His	Glu Tyr Gly Gln Tyr Ile Gly Pro	
325	330	335

119/271

Gly Gln Lys Ile Tyr Thr Val Lys Asp Ser Glu Ser Leu Lys Asp Leu
 340 345 350

Asn Arg Thr Lys Leu Ser Trp Glu Trp Arg Ser Ash His Thr Asn Pro
 355 360 365

Arg Thr Asn Lys Thr Tyr Val Glu Gly Asp Met Phe Leu His Ser Arg
 370 375 380

Phe Ile Gly Ala Ser Leu Asp Val Lys Cys Leu Ala Phe Val Pro Ser
 385 390 395 400

Leu Ile Ala Phe Val Trp Phe Gly Phe Phe Ile Trp Phe Phe Gly Arg
 405 410 415

Phe Leu Lys Asn Glu Pro Arg Met Glu Asn Gln Asp Lys Thr Tyr Thr
 420 425 430

Arg Met Lys Arg Lys Ser Pro Ser Glu His Ser Lys Asp Met Gly Ile
 435 440 445

Thr Arg Glu Asn Thr Gln Ala Ser Val Glu Asp Pro Leu Asn Asp Pro
 450 455 460

Ser Leu Val Cys Ile Arg Ser Asp Phe Asn Glu Ile Val Tyr Lys Ser
 465 470 475 480

Ser His Leu Thr Ser Glu Asn Leu Ser Ser Gln Leu Asn Glu Ser Thr
 485 490 495

Ser Ala Thr Glu Ala Asp Gln Asp Pro Thr Thr Ser Lys Ser Thr Pro
 500 505 510

Thr Asn

<210> 76

<211> 316

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 76

Met Leu Ala Asn Gln Ala Ser Ala Glu Glu Arg Phe Leu Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Ser Asp Trp Pro Ser Leu Gln Pro Val Leu Phe Ala Leu Val Leu
 20 25 30

Leu Cys Tyr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Asn Ser Ala Leu Val Leu Leu
 35 40 45

Ala Val Arg Asp Pro Arg Leu His Thr Pro Met Tyr Tyr Phe Leu Cys
 50 55 60

120/271

His Leu Ala Leu Val Asp Ala Gly Phe Thr Thr Ser Val Val Pro Pro
 65 70 75 80
 Leu Leu Ala Asn Leu Arg Gly Pro Ala Leu Trp Leu Pro Arg Ser His
 85 90 95
 Cys Thr Ala Gln Leu Cys Ala Ser Leu Ala Leu Gly Ser Ala Glu Cys
 100 105 110
 Val Leu Leu Ala Val Met Ala Leu Asp Arg Ala Ala Ala Val Cys Arg
 115 120 125
 Pro Leu Arg Tyr Ala Gly Leu Val Ser Pro Arg Leu Cys Arg Thr Leu
 130 135 140
 Ala Ser Ala Ser Trp Leu Ser Gly Leu Thr Asn Ser Val Ala Gln Thr
 145 150 155 160
 Ala Leu Leu Ala Glu Arg Pro Leu Cys Ala Pro Arg Leu Leu Asp His
 165 170 175
 Phe Ile Cys Glu Leu Pro Ala Leu Leu Lys Leu Ala Cys Gly Gly Asp
 180 185 190
 Gly Asp Thr Thr Glu Asn Gln Met Phe Ala Ala Arg Val Val Ile Leu
 195 200 205
 Leu Leu Pro Phe Ala Val Ile Leu Ala Ser Tyr Gly Ala Val Ala Arg
 210 215 220
 Ala Val Cys Cys Met Arg Phe Ser Gly Gly Arg Arg Arg Ala Val Gly
 225 230 235 240
 Thr Cys Gly Ser His Leu Thr Ala Val Cys Leu Phe Tyr Gly Ser Ala
 245 250 255
 Ile Tyr Thr Tyr Leu Gln Pro Ala Gln Arg Tyr Asn Gln Ala Arg Gly
 260 265 270
 Lys Phe Val Ser Leu Phe Tyr Thr Val Val Thr Pro Ala Leu Asn Pro
 275 280 285
 Leu Ile Tyr Thr Leu Arg Asn Lys Lys Val Lys Gly Ala Ala Arg Arg
 290 295 300
 Leu Leu Arg Ser Leu Gly Arg Gly Gln Ala Gly Gln
 305 310 315

<210> 77

<211> 6307

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 77

121/271

Met Ser Val Phe Leu Gly Pro Gly Met Pro Ser Ala Ser Leu Leu Val
 1 5 10 15
 Asn Leu Leu Ser Ala Leu Leu Ile Leu Phe Val Phe Gly Glu Thr Glu
 20 25 30
 Ile Arg Phe Thr Gly Gln Thr Glu Phe Val Val Asn Glu Thr Ser Thr
 35 40 45
 Thr Val Ile Arg Leu Ile Ile Glu Arg Ile Gly Glu Pro Ala Asn Val
 50 55 60
 Thr Ala Ile Val Ser Leu Tyr Gly Glu Asp Ala Gly Asp Phe Phe Asp
 65 70 75 80
 Thr Tyr Ala Ala Ala Phe Ile Pro Ala Gly Glu Thr Asn Arg Thr Val
 85 90 95
 Tyr Ile Ala Val Cys Asp Asp Asp Leu Pro Gly Pro Asp Glu Thr Phe
 100 105 110
 Ile Phe His Leu Thr Leu Gln Lys Pro Ser Ala Asn Val Lys Leu Gly
 115 120 125
 Trp Pro Arg Thr Val Thr Val Thr Ile Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe
 130 135 140
 Gly Ile Ile Ser Phe Asn Met Leu Pro Ser Ile Ala Val Ser Glu Pro
 145 150 155 160
 Lys Gly Arg Asn Glu Ser Met Pro Leu Thr Leu Ile Arg Glu Lys Gly
 165 170 175
 Thr Tyr Gly Met Val Met Val Thr Phe Glu Val Glu Gly Gly Pro Asn
 180 185 190
 Pro Pro Asp Glu Asp Leu Ser Pro Val Lys Gly Asn Ile Thr Phe Pro
 195 200 205
 Pro Gly Arg Ala Thr Val Ile Tyr Asn Leu Ala Val Leu Asp Asp Glu
 210 215 220
 Val Pro Glu Asn Asp Glu Ile Phe Leu Ile Gln Leu Lys Ser Val Glu
 225 230 235 240
 Gly Gly Ala Glu Ile Asn Thr Ser Arg Asn Ser Ile Glu Ile Ile Ile
 245 250 255
 Glu Lys Asn Asp Ser Pro Val Arg Phe Leu Gln Ser Ile Tyr Leu Val
 260 265 270
 Pro Glu Glu Asp His Ile Leu Ile Ile Pro Val Val Arg Gly Lys Asp
 275 280 285
 Asn Asn Gly Asn Leu Ile Gly Ser Asp Glu Tyr Glu Val Ser Ile Ser

122/271

290	295	300
Tyr Ala Val Thr Thr Gly Asn Ser Thr Ala His Ala Gln Gln Asn Leu		
305	310	315
Asp Phe Ile Asp Leu Gln Pro Asn Thr Thr Val Val Phe Pro Pro Phe		320
	325	330
Ile His Glu Ser His Leu Lys Phe Gln Ile Val Asp Asp Thr Ile Pro		335
	340	345
Glu Ile Ala Glu Ser Phe His Ile Met Leu Leu Lys Asp Thr Leu Gln		350
	355	360
Gly Asp Ala Val Leu Ile Ser Pro Ser Val Val Gln Val Thr Ile Lys		365
	370	375
Pro Asn Asp Lys Pro Tyr Gly Val Leu Ser Phe Asn Ser Val Leu Phe		380
385	390	395
Glu Arg Thr Val Ile Ile Asp Glu Asp Arg Ile Ser Arg Tyr Glu Glu		400
	405	410
Ile Thr Val Val Arg Asn Gly Gly Thr His Gly Asn Val Ser Ala Asn		415
	420	425
Trp Val Val Thr Pro Asn Ser Thr Asp Pro Ser Pro Val Thr Ala Asp		430
	435	440
Ile Arg Pro Ser Ser Gly Val Leu His Phe Ala Gln Gly Gln Met Leu		445
450	455	460
Ala Thr Ile Pro Leu Thr Gly Gly Asp Asp Asp Leu Pro Glu Glu Ala		465
465	470	475
Glu Ala Tyr Leu Leu Gln Ile Leu Pro His Thr Ile Arg Gly Gly Ala		480
	485	490
Glu Val Ser Glu Pro Ala Glu Leu Leu Phe Tyr Ile Gln Asp Ser Asp		495
	500	505
Asp Val Tyr Gly Leu Ile Thr Phe Phe Pro Met Glu Asn Gln Lys Ile		510
	515	520
Glu Ser Ser Pro Gly Gly Arg Tyr Leu Ser Leu Ser Phe Thr Arg Leu		525
	530	535
Gly Gly Thr Lys Gly Asp Val Arg Leu Leu Tyr Ser Val Leu Tyr Ile		540
545	550	555
Pro Ala Gly Ala Val Asp Pro Leu Gln Ala Lys Glu Gly Ile Leu Asn		560
	565	570
Ile Ser Arg Arg Asn Asp Leu Ile Phe Pro Glu Gln Lys Thr Gln Val		575
	580	585
		590

123/271

Thr Thr Lys Leu Pro Ile Arg Asn Asp Ala Phe Leu Gln Asn Gly Ala
 595 600 605

His Phe Leu Val Gln Leu Glu Thr Val Glu Leu Leu Asn Ile Ile Pro
 610 615 620

Leu Ile Pro Pro Ile Ser Pro Arg Phe Gly Glu Ile Cys Asn Ile Ser
 625 630 635 640

Leu Leu Val Thr Pro Ala Ile Ala Asn Gly Glu Ile Gly Phe Leu Ser
 645 650 655

Asn Leu Pro Ile Ile Leu His Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ala Glu Val
 660 665 670

Val Tyr Ile Pro Leu His Arg Asp Gly Thr Asp Gly Gln Ala Thr Val
 675 680 685

Tyr Trp Ser Leu Lys Pro Ser Gly Phe Asn Ser Lys Ala Val Thr Pro
 690 695 700

Asp Asp Ile Gly Pro Phe Asn Gly Ser Val Leu Phe Leu Ser Gly Gln
 705 710 715 720

Ser Asp Thr Thr Ile Asn Ile Thr Ile Lys Gly Asp Asp Ile Pro Glu
 725 730 735

Met Asn Glu Thr Val Thr Leu Ser Leu Asp Trp Val Asn Val Glu Asn
 740 745 750

Gln Val Leu Lys Ser Gly Tyr Thr Ser Arg Asp Leu Ile Ile Leu Glu
 755 760 765

Asn Asp Asp Pro Gly Gly Val Phe Glu Phe Ser Pro Ala Ser Arg Gly
 770 775 780

Pro Tyr Val Ile Lys Glu Gly Glu Ser Val Glu Leu His Ile Ile Arg
 785 790 795 800

Ser Arg Gly Ser Leu Val Lys Gln Phe Leu His Tyr Arg Val Glu Pro
 805 810 815

Arg Asp Ser Asn Glu Phe Tyr Gly Asn Thr Gly Val Leu Glu Phe Lys
 820 825 830

Pro Gly Glu Arg Glu Ile Val Ile Thr Leu Leu Ala Arg Leu Asp Gly
 835 840 845

Ile Pro Glu Leu Asp Glu His Tyr Trp Val Val Leu Ser Ser His Gly
 850 855 860

Glu Arg Glu Ser Lys Leu Gly Ser Ala Thr Ile Val Asn Ile Thr Ile
 865 870 875 880

Leu Lys Asn Asp Asp Pro His Gly Ile Ile Glu Phe Val Ser Asp Gly

124/271

	885		890		895										
Leu	Ile	Val	Met	Ile	Asn	Glu	Ser	Lys	Gly	Asp	Ala	Ile	Tyr	Ser	Ala
	900				905				910						
Val	Tyr	Asp	Val	Val	Arg	Asn	Arg	Gly	Asn	Phe	Gly	Asp	Val	Ser	Val
	915				920				925						
Ser	Trp	Val	Val	Ser	Pro	Asp	Phe	Thr	Gln	Asp	Val	Phe	Pro	Val	Gln
	930				935				940						
Gly	Thr	Val	Val	Phe	Gly	Asp	Gln	Glu	Phe	Ser	Lys	Asn	Ile	Thr	Ile
945			950						955				960		
Tyr	Ser	Leu	Pro	Asp	Glu	Ile	Pro	Glu	Glu	Met	Glu	Glu	Phe	Thr	Val
			965						970				975		
Ile	Leu	Leu	Asn	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Lys	Val	Gly	Asn	Arg	Thr	Thr
	980				985				990						
Ala	Thr	Leu	Arg	Ile	Arg	Arg	Asn	Asp	Asp	Pro	Ile	Tyr	Phe	Ala	Glu
	995				1000				1005						
Pro	Arg	Val	Val	Arg	Val	Gln	Glu	Gly	Glu	Thr	Ala	Asn	Phe	Thr	
	1010				1015				1020						
Val	Leu	Arg	Asn	Gly	Ser	Val	Asp	Val	Thr	Cys	Met	Val	Gln	Tyr	
	1025				1030				1035						
Ala	Thr	Lys	Asp	Gly	Lys	Ala	Thr	Ala	Arg	Glu	Arg	Asp	Phe	Ile	
	1040				1045				1050						
Pro	Val	Glu	Lys	Gly	Glu	Thr	Leu	Ile	Phe	Glu	Val	Gly	Ser	Arg	
	1055				1060				1065						
Gln	Gln	Ser	Ile	Ser	Ile	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Gly	Ile	Pro	Glu	
	1070				1075				1080						
Thr	Asp	Glu	Pro	Phe	Tyr	Ile	Ile	Leu	Leu	Asn	Ser	Pro	Gly	Asp	
	1085				1090				1095						
Pro	Val	Val	Tyr	Gln	Tyr	Gly	Val	Ala	Thr	Val	Ile	Ile	Glu	Ala	
	1100				1105				1110						
Asn	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Ile	Phe	Ser	Leu	Glu	Pro	Ile	Asp	Lys	
	1115				1120				1125						
Ala	Val	Glu	Glu	Gly	Lys	Thr	Asn	Ala	Phe	Trp	Ile	Leu	Arg	His	
	1130				1135				1140						
Arg	Gly	Tyr	Phe	Gly	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Trp	Gln	Leu	Phe	Gln	
	1145				1150				1155						
Asn	Asp	Ser	Ala	Leu	Gln	Pro	Gly	Gln	Glu	Phe	Tyr	Glu	Thr	Ser	
	1160				1165				1170						

125/271

Gly Thr	Val Asn Phe Met Asp	Gly Glu Glu Ala Lys	Pro Ile Ile
1175	1180	1185	
Leu His	Ala Phe Pro Asp Lys	Ile Pro Glu Phe Asn	Glu Phe Tyr
1190	1195	1200	
Phe Leu	Lys Leu Val Asn Ile	Ser Gly Gly Ser Pro	Gly Pro Gly
1205	1210	1215	
Gly Gln	Leu Ala Glu Thr Asn	Leu Gln Val Thr Val	Met Ala Pro
1220	1225	1230	
<u>Phe Asn</u>	<u>Asp Asp Pro Phe Gly</u>	<u>Val Phe Ile Leu Asp</u>	<u>Pro Glu Cys</u>
1235	1240	1245	
Leu Glu	Arg Glu Val Ala Glu	Asp Val Leu Ser Glu	Asp Asp Met
1250	1255	1260	
Ser Tyr	Ile Thr Asn Phe Thr	Ile Leu Arg Gln Gln	Gly Val Phe
1265	1270	1275	
Gly Asp	Val Gln Leu Gly Trp	Glu Ile Leu Ser Ser	Glu Phe Pro
1280	1285	1290	
Ala Gly	Leu Pro Pro Met Ile	Asp Phe Leu Leu Val	Gly Ile Phe
1295	1300	1305	
Pro Thr	Thr Val His Leu Gln	Gln His Met Arg Gly	His His Ser
1310	1315	1320	
Gly Thr	Asp Ala Leu Tyr Phe	Thr Gly Leu Glu Gly	Ala Phe Gly
1325	1330	1335	
Thr Gly	Asn Ser Lys Tyr His	Pro Phe Arg Asn Asn	Thr Ile Ala
1340	1345	1350	
Asn Phe	Thr Phe Ser Ala Trp	Val Met Pro Asn Ala	Asn Thr Asn
1355	1360	1365	
Gly Phe	Ile Ile Ala Lys Asp	Asp Gly Asn Gly Ser	Ile Tyr Tyr
1370	1375	1380	
Gly Val	Lys Ile Gln Thr Asn	Glu Ser His Val Thr	Leu Ser Leu
1385	1390	1395	
His Tyr	Lys Thr Leu Gly Ser	Asn Ala Thr Tyr Ile	Ala Lys Thr
1400	1405	1410	
Thr Val	Met Lys Tyr Leu Glu	Glu Ser Val Trp Leu	His Leu Leu
1415	1420	1425	
Ile Ile	Leu Glu Asp Gly Ile	Ile Glu Phe Tyr Leu	Asp Gly Asn
1430	1435	1440	
Ala Met	Pro Arg Gly Ile Lys	Ser Leu Lys Gly Glu	Ala Ile Thr

126/271

1445	1450	1455
Asp Gly Pro Gly Ile Leu Arg	Ile Gly Ala Gly Ile	Asn Gly Asn
1460	1465	1470
Asp Arg Phe Thr Gly Leu Met	Gln Asp Val Arg Ser	Tyr Glu Arg
1475	1480	1485
Lys Leu Thr Leu Glu Glu Ile	Tyr Glu Leu His Ala	Met Pro Ala
1490	1495	1500
Lys Ser Asp Leu His Pro Ile	Ser Gly Tyr Leu Glu	Phe Arg Gln
1505	1510	1515
Gly Glu Thr Asn Lys Ser Phe	Ile Ile Ser Ala Arg	Asp Asp Asn
1520	1525	1530
Asp Glu Glu Gly Glu Glu Leu	Phe Ile Leu Lys Leu	Val Ser Val
1535	1540	1545
Tyr Gly Gly Ala Arg Ile Ser	Glu Glu Asn Thr Thr	Ala Arg Leu
1550	1555	1560
Thr Ile Gln Lys Ser Asp Asn	Ala Asn Gly Leu Phe	Gly Phe Thr
1565	1570	1575
Gly Ala Cys Ile Pro Glu Ile	Ala Glu Glu Gly Ser	Thr Ile Ser
1580	1585	1590
Cys Val Val Glu Arg Thr Arg	Gly Ala Leu Asp Tyr	Val His Val
1595	1600	1605
Phe Tyr Thr Ile Ser Gln Ile	Glu Thr Asp Gly Ile	Asn Tyr Leu
1610	1615	1620
Val Asp Asp Phe Ala Asn Ala	Ser Gly Thr Ile Thr	Phe Leu Pro
1625	1630	1635
Trp Gln Arg Ser Glu Val Leu	Asn Ile Tyr Val Leu	Asp Asp Asp
1640	1645	1650
Ile Pro Glu Leu Asn Glu Tyr	Phe Arg Val Thr Leu	Val Ser Ala
1655	1660	1665
Ile Pro Gly Asp Gly Lys Leu	Gly Ser Thr Pro Thr	Ser Gly Ala
1670	1675	1680
Ser Ile Asp Pro Glu Lys Glu	Thr Thr Asp Ile Thr	Ile Lys Ala
1685	1690	1695
Ser Asp His Pro Tyr Gly Leu	Leu Gln Phe Ser Thr	Gly Leu Pro
1700	1705	1710
Pro Gln Pro Lys Asp Ala Met	Thr Leu Pro Ala Ser	Ser Val Pro
1715	1720	1725

127/271

His Ile Thr Val Glu Glu Glu	Asp Gly Glu Ile Arg	Leu Leu Val
1730	1735	1740
Ile Arg Ala Gln Gly Leu Leu	Gly Arg Val Thr Ala	Glu Phe Arg
1745	1750	1755
Thr Val Ser Leu Thr Ala Phe	Ser Pro Glu Asp Tyr	Gln Asn Val
1760	1765	1770
Ala Gly Thr Leu Glu Phe Gln	Pro Gly Glu Arg Tyr	Lys Tyr Ile
1775	1780	1785
Phe Ile Asn Ile Thr Asp Asn	Ser Ile Pro Glu Leu	Glu Lys Ser
1790	1795	1800
Phe Lys Val Glu Leu Leu Asn	Leu Glu Gly Gly Val	Ala Glu Leu
1805	1810	1815
Phe Arg Val Asp Gly Ser Gly	Ser Gly Asp Gly Asp	Met Glu Phe
1820	1825	1830
Phe Leu Pro Thr Ile His Lys	Arg Ala Ser Leu Gly	Val Ala Ser
1835	1840	1845
Gln Ile Leu Val Thr Ile Ala	Ala Ser Asp His Ala	His Gly Val
1850	1855	1860
Phe Glu Phe Ser Pro Glu Ser	Leu Phe Val Ser Gly	Thr Glu Pro
1865	1870	1875
Glu Asp Gly Tyr Ser Thr Val	Thr Leu Asn Val Ile	Arg His His
1880	1885	1890
Gly Thr Leu Ser Pro Val Thr	Leu His Trp Asn Ile	Asp Ser Asp
1895	1900	1905
Pro Asp Gly Asp Leu Ala Phe	Thr Ser Gly Asn Ile	Thr Phe Glu
1910	1915	1920
Ile Gly Gln Thr Ser Ala Asn	Ile Thr Val Glu Ile	Leu Pro Asp
1925	1930	1935
Glu Asp Pro Glu Leu Asp Lys	Ala Phe Ser Val Ser	Val Leu Ser
1940	1945	1950
Val Ser Ser Gly Ser Leu Gly	Ala His Ile Asn Ala	Thr Leu Thr
1955	1960	1965
Val Leu Ala Ser Asp Asp Pro	Tyr Gly Ile Phe Ile	Phe Ser Glu
1970	1975	1980
Lys Asn Arg Pro Val Lys Val	Glu Glu Ala Thr Gln	Asn Ile Thr
1985	1990	1995
Leu Ser Ile Ile Arg Leu Lys	Gly Leu Met Gly Lys	Val Leu Val

128/271

2000	2005	2010
Ser Tyr Ala Thr Leu Asp Asp	Met Glu Lys Pro	Pro Tyr Phe Pro
2015	2020	2025
Pro Asn Leu Ala Arg Ala Thr	Gln Gly Arg Asp	Tyr Ile Pro Ala
2030	2035	2040
Ser Gly Phe Ala Leu Phe Gly	Ala Asn Gln Ser	Glu Ala Thr Ile
2045	2050	2055
Ala Ile Ser Ile Leu Asp Asp	Asp Glu Pro Glu	Arg Ser Glu Ser
2060	2065	2070
Val Phe Ile Glu Leu Leu Asn	Ser Thr Leu Val	Ala Lys Val Gln
2075	2080	2085
Ser Arg Ser Ile Pro Asn Ser	Pro Arg Leu Gly	Pro Lys Val Glu
2090	2095	2100
Thr Ile Ala Gln Leu Ile Ile	Ile Ala Asn Asp	Asp Ala Phe Gly
2105	2110	2115
Thr Leu Gln Leu Ser Ala Pro	Ile Val Arg Val	Ala Glu Asn His
2120	2125	2130
Val Gly Pro Ile Ile Asn Val	Thr Arg Thr Gly	Gly Ala Phe Ala
2135	2140	2145
Asp Val Ser Val Lys Phe Lys	Ala Val Pro Ile	Thr Ala Ile Ala
2150	2155	2160
Gly Glu Asp Tyr Ser Ile Ala	Ser Ser Asp Val	Val Leu Leu Glu
2165	2170	2175
Gly Glu Thr Ser Lys Ala Val	Pro Ile Tyr Val	Ile Asn Asp Ile
2180	2185	2190
Tyr Pro Glu Leu Glu Glu Ser	Phe Leu Val Gln	Leu Met Asn Glu
2195	2200	2205
Thr Thr Gly Gly Ala Arg Leu	Gly Ala Leu Thr	Glu Ala Val Ile
2210	2215	2220
Ile Ile Glu Ala Ser Asp Asp	Pro Tyr Gly Leu	Phe Gly Phe Gln
2225	2230	2235
Ile Thr Lys Leu Ile Val Glu	Glu Pro Glu Phe	Asn Ser Val Lys
2240	2245	2250
Val Asn Leu Pro Ile Ile Arg	Asn Ser Gly Thr	Leu Gly Asn Val
2255	2260	2265
Thr Val Gln Trp Val Ala Thr	Ile Asn Gly Gln	Leu Ala Thr Gly
2270	2275	2280

Asp Leu	Arg Val	Val Ser	Gly Asn	Val Thr	Phe Ala	Pro Gly	Glu
2285			2290			2295	
Thr Ile	Gln Thr	Leu Leu	Leu Glu	Val Leu	Ala Asp	Asp Val	Pro
2300			2305			2310	
Glu Ile	Glu Glu	Val Ile	Gln Val	Gln Leu	Thr Asp	Ala Ser	Gly
2315			2320			2325	
Gly Gly	Thr Ile	Gly Leu	Asp Arg	Ile Ala	Asn Ile	Ile Ile	Pro
2330			2335			2340	
Ala Asn	Asp Asp	Pro Tyr	Gly Thr	Val Ala	Phe Ala	Gln Met	Val
2345			2350			2355	
Tyr Arg	Val Gln	Glu Pro	Leu Glu	Arg Ser	Ser Cys	Ala Asn	Ile
2360			2365			2370	
Thr Val	Arg Arg	Ser Gly	Gly His	Phe Gly	Arg Leu	Leu Leu	Phe
2375			2380			2385	
Tyr Ser	Thr Ser	Asp Ile	Asp Val	Val Ala	Leu Ala	Met Glu	Glu
2390			2395			2400	
Gly Gln	Asp Leu	Leu Ser	Tyr Tyr	Glu Ser	Pro Ile	Gln Gly	Val
2405			2410			2415	
Pro Asp	Pro Leu	Trp Arg	Thr Trp	Met Asn	Val Ser	Ala Val	Gly
2420			2425			2430	
Glu Pro	Leu Tyr	Thr Cys	Ala Thr	Leu Cys	Leu Lys	Glu Gln	Ala
2435			2440			2445	
Cys Ser	Ala Phe	Ser Phe	Phe Ser	Ala Ser	Glu Gly	Pro Gln	Cys
2450			2455			2460	
Phe Trp	Met Thr	Ser Trp	Ile Ser	Pro Ala	Val Asn	Asn Ser	Asp
2465			2470			2475	
Phe Trp	Thr Tyr	Arg Lys	Asn Met	Thr Arg	Val Ala	Ser Leu	Phe
2480			2485			2490	
Ser Gly	Gln Ala	Val Ala	Gly Ser	Asp Tyr	Glu Pro	Val Thr	Arg
2495			2500			2505	
Gln Trp	Ala Ile	Met Gln	Glu Gly	Asp Glu	Phe Ala	Asn Leu	Thr
2510			2515			2520	
Val Ser	Ile Leu	Pro Asp	Asp Phe	Pro Glu	Met Asp	Glu Ser	Phe
2525			2530			2535	
Leu Ile	Ser Leu	Leu Glu	Val His	Leu Met	Asn Ile	Ser Ala	Ser
2540			2545			2550	
Leu Lys	Asn Gln	Pro Thr	Ile Gly	Gln Pro	Asn Ile	Ser Thr	Val

2555	2560	2565
Val Ile Ala Leu Asn Gly Asp	Ala Phe Gly Val Phe	Val Ile Tyr
2570	2575	2580
Asn Ile Ser Pro Asn Thr Ser	Glu Asp Gly Leu Phe	Val Glu Val
2585	2590	2595
Gln Glu Gln Pro Gln Thr Leu	Val Glu Leu Met Ile	His Arg Thr
2600	2605	2610
Gly Gly Ser Leu Gly Gln Val	Ala Val Glu Trp Arg	Val Val Gly
2615	2620	2625
Gly Thr Ala Thr Glu Gly Leu	Asp Phe Ile Gly Ala	Gly Glu Ile
2630	2635	2640
Leu Thr Phe Ala Glu Gly Glu	Thr Lys Lys Thr Val	Ile Leu Thr
2645	2650	2655
Ile Leu Asp Asp Ser Glu Pro	Glu Asp Asp Glu Ser	Ile Ile Val
2660	2665	2670
Ser Leu Val Tyr Thr Glu Gly	Gly Ser Arg Ile Leu	Pro Ser Ser
2675	2680	2685
Asp Thr Val Arg Val Asn Ile	Leu Ala Asn Asp Asn	Val Ala Gly
2690	2695	2700
Ile Val Ser Phe Gln Thr Ala	Ser Arg Ser Val Ile	Gly His Glu
2705	2710	2715
Gly Glu Ile Leu Gln Phe His	Val Ile Arg Thr Phe	Pro Gly Arg
2720	2725	2730
Gly Asn Val Thr Val Asn Trp	Lys Ile Ile Gly Gln	Asn Leu Glu
2735	2740	2745
Leu Asn Phe Ala Asn Phe Ser	Gly Gln Leu Phe Phe	Pro Glu Gly
2750	2755	2760
Ser Leu Asn Thr Thr Leu Phe	Val His Leu Leu Asp	Asp Asn Ile
2765	2770	2775
Pro Glu Glu Lys Glu Val Tyr	Gln Val Ile Leu Tyr	Asp Val Arg
2780	2785	2790
Thr Gln Gly Val Pro Pro Ala	Gly Ile Ala Leu Leu	Asp Ala Gln
2795	2800	2805
Gly Tyr Ala Ala Val Leu Thr	Val Glu Ala Ser Asp	Glu Pro His
2810	2815	2820
Gly Val Leu Asn Phe Ala Leu	Ser Ser Arg Phe Val	Leu Leu Gln
2825	2830	2835

3110	3115	3120
Val Asn Ser Ser Asn Glu Ser	Lys Asp Leu Thr Pro	Ser Lys Gly
3125	3130	3135
Tyr Ile Val Leu Glu Glu Gly	Val Arg Phe Lys Ala	Leu Gln Ile
3140	3145	3150
Ser Ala Ile Leu Asp Thr Glu	Pro Glu Met Asp Glu	Tyr Phe Val
3155	3160	3165
Cys Thr Leu Phe Asn Pro Thr	Gly Gly Ala Arg Leu	Gly Val His
3170	3175	3180
Val Gln Thr Leu Ile Thr Val	Leu Gln Asn Gln Ala	Pro Leu Gly
3185	3190	3195
Leu Phe Ser Ile Ser Ala Val	Glu Asn Arg Ala Thr	Ser Ile Asp
3200	3205	3210
Ile Glu Glu Ala Asn Arg Thr	Val Tyr Leu Asn Val	Ser Arg Thr
3215	3220	3225
Asn Asp Ile Asp Leu Ala Val	Ser Val Gln Trp Glu	Thr Val Ser
3230	3235	3240
Glu Thr Ala Phe Gly Met Arg	Gly Met Asp Val Val	Phe Ser Val
3245	3250	3255
Phe Gln Ser Phe Leu Asp Glu	Ser Ala Ser Gly Trp	Cys Phe Phe
3260	3265	3270
Thr Leu Glu Asn Leu Ile Tyr	Gly Ile Met Leu Arg	Lys Ser Ser
3275	3280	3285
Val Thr Val Tyr Arg Trp Gln	Gly Ile Phe Ile Pro	Val Glu Asp
3290	3295	3300
Leu Asn Ile Glu Asn Pro Lys	Thr Cys Glu Ala Phe	Asn Ile Gly
3305	3310	3315
Phe Ser Pro Tyr Phe Val Ile	Thr His Glu Glu Arg	Asn Glu Glu
3320	3325	3330
Lys Pro Ser Leu Asn Ser Val	Phe Thr Phe Thr Ser	Gly Phe Lys
3335	3340	3345
Leu Phe Leu Val Gln Thr Ile	Ile Ile Leu Glu Ser	Ser Gln Val
3350	3355	3360
Arg Tyr Phe Thr Ser Asp Ser	Gln Asp Tyr Leu Ile	Ile Ala Ser
3365	3370	3375
Gln Arg Asp Asp Ser Glu Leu	Thr Gln Val Phe Arg	Trp Asn Gly
3380	3385	3390

Gly Ser Phe Val Leu His Gln Lys Leu Pro Val Arg Gly Val Leu		
3395	3400	3405
Thr Val Ala Leu Phe Asn Lys Gly Gly Ser Val Phe Leu Ala Ile		
3410	3415	3420
Ser Gln Ala Asn Ala Arg Leu Asn Ser Leu Leu Phe Arg Trp Ser		
3425	3430	3435
Gly Ser Gly Phe Ile Asn Phe Gln Glu Val Pro Val Ser Gly Thr		
3440	3445	3450
Thr Glu Val Glu Ala Leu Ser Ser Ala Asn Asp Ile Tyr Leu Ile		
3455	3460	3465
Phe Ala Glu Asn Val Phe Leu Gly Asp Gln Asn Ser Ile Asp Ile		
3470	3475	3480
Phe Ile Trp Glu Met Gly Gln Ser Ser Phe Arg Tyr Phe Gln Ser		
3485	3490	3495
Val Asp Phe Ala Ala Val Asn Arg Ile His Ser Phe Thr Pro Ala		
3500	3505	3510
Ser Gly Ile Ala His Ile Leu Leu Ile Gly Pro Arg Tyr Val Tyr		
3515	3520	3525
Ser Phe Thr Ala Gly Asn Ser Glu Arg Asn Gln Phe Ser Phe Val		
3530	3535	3540
Leu Glu Val Pro Ser Ala Tyr Asp Val Val Ser Val Thr Val Lys		
3545	3550	3555
Ser Leu Asn Ser Ser Lys Asn Leu Ile Ala Leu Val Gly Ala His		
3560	3565	3570
Ser His Ile Tyr Glu Leu Ala Tyr Ile Ser Ser His Ser Asp Phe		
3575	3580	3585
Ile Pro Ser Ser Gly Glu Leu Ile Phe Glu Pro Gly Glu Arg Glu		
3590	3595	3600
Ala Thr Ile Ala Val Asn Ile Leu Asp Asp Thr Val Pro Glu Lys		
3605	3610	3615
Glu Glu Ser Phe Lys Val Gln Leu Lys Asn Pro Lys Gly Gly Ala		
3620	3625	3630
Glu Ile Gly Ile Asn Asp Ser Val Thr Ile Thr Ile Leu Ser Asn		
3635	3640	3645
Asp Asp Ala Tyr Gly Ile Val Ala Phe Ala Gln Asn Ser Leu Tyr		
3650	3655	3660
Lys Gln Val Glu Glu Met Glu Gln Asp Ser Leu Val Thr Leu Asn		

3665	3670	3675
Val Glu Arg Leu Lys Gly Thr	Tyr Gly Arg Ile Thr	Ile Ala Trp
3680	3685	3690
Glu Ala Asp Gly Ser Ile Ser	Asp Ile Phe Pro Thr	Ser Gly Val
3695	3700	3705
Ile Leu Phe Thr Glu Gly Gln	Val Leu Ser Thr Ile	Thr Leu Thr
3710	3715	3720
Ile Leu Ala Asp Asn Ile Pro	Glu Leu Ser Glu Val	Val Ile Val
3725	3730	3735
Thr Leu Thr Arg Ile Thr Thr	Glu Gly Val Glu Asp	Ser Tyr Lys
3740	3745	3750
Gly Ala Thr Ile Asp Gln Asp	Arg Ser Lys Ser Val	Ile Thr Thr
3755	3760	3765
Leu Pro Asn Asp Ser Pro Phe	Gly Leu Val Gly Trp	Arg Ala Ala
3770	3775	3780
Ser Val Phe Ile Arg Val Ala	Glu Pro Lys Glu Asn	Thr Thr Thr
3785	3790	3795
Leu Gln Leu Gln Ile Ala Arg	Asp Lys Gly Leu Leu	Gly Asp Ile
3800	3805	3810
Ala Ile His Leu Arg Ala Gln	Pro Asn Phe Leu Leu	His Val Asp
3815	3820	3825
Asn Gln Ala Thr Glu Asn Glu	Asp Tyr Val Leu Gln	Glu Thr Ile
3830	3835	3840
Ile Ile Met Lys Glu Asn Ile	Lys Glu Ala His Ala	Glu Val Ser
3845	3850	3855
Ile Leu Pro Asp Asp Leu Pro	Glu Leu Glu Glu Gly	Phe Ile Val
3860	3865	3870
Thr Ile Thr Glu Val Asn Leu	Val Asn Ser Asp Phe	Ser Thr Gly
3875	3880	3885
Gln Pro Ser Val Arg Arg Pro	Gly Met Glu Ile Ala	Glu Ile Met
3890	3895	3900
Ile Glu Glu Asn Asp Asp Pro	Arg Gly Ile Phe Met	Phe His Val
3905	3910	3915
Thr Arg Gly Ala Gly Glu Val	Ile Thr Ala Tyr Glu	Val Pro Pro
3920	3925	3930
Pro Leu Asn Val Leu Gln Val	Pro Val Val Arg Leu	Ala Gly Ser
3935	3940	3945

Phe Gly	Ala Val Asn Val Tyr	Trp Lys Ala Ser Pro	Asp Ser Ala
3950	3955	3960	
Gly Leu	Glu Asp Phe Lys Pro	Ser His Gly Ile Leu	Glu Phe Ala
3965	3970	3975	
Asp Lys	Gln Val Thr Ala Met	Ile Glu Ile Thr Ile	Ile Asp Asp
3980	3985	3990	
Ala Glu	Phe Glu Leu Thr Glu	Thr Phe Asn Ile Ser	Leu Ile Ser
3995	4000	4005	
Val Ala	Gly Gly Gly Arg Leu	Gly Asp Asp Val Val	Val Thr Val
4010	4015	4020	
Val Ile	Pro Gln Asn Asp Ser	Pro Phe Gly Val Phe	Gly Phe Glu
4025	4030	4035	
Glu Lys	Thr Val Met Ile Asp	Glu Ser Leu Ser Ser	Asp Asp Pro
4040	4045	4050	
Asp Ser	Tyr Val Thr Leu Thr	Val Val Arg Ser Pro	Gly Gly Lys
4055	4060	4065	
Gly Thr	Val Arg Leu Glu Trp	Thr Ile Asp Glu Lys	Ala Lys His
4070	4075	4080	
Asn Leu	Ser Pro Leu Asn Gly	Thr Leu His Phe Asp	Glu Thr Glu
4085	4090	4095	
Ser Gln	Lys Thr Ile Val Leu	His Thr Leu Gln Asp	Thr Val Leu
4100	4105	4110	
Glu Glu	Asp Arg Arg Phe Thr	Ile Gln Leu Ile Ser	Ile Asp Glu
4115	4120	4125	
Val Glu	Ile Ser Pro Val Lys	Gly Ser Ala Ser Ile	Ile Ile Arg
4130	4135	4140	
Gly Asp	Lys Arg Ala Ser Gly	Glu Val Gly Ile Ala	Pro Ser Ser
4145	4150	4155	
Arg His	Ile Leu Ile Gly Glu	Pro Ser Ala Lys Tyr	Asn Gly Thr
4160	4165	4170	
Ala Ile	Ile Ser Leu Val Arg	Gly Pro Gly Ile Leu	Gly Glu Val
4175	4180	4185	
Thr Val	Phe Trp Arg Ile Phe	Pro Pro Ser Val Gly	Glu Phe Ala
4190	4195	4200	
Glu Thr	Ser Gly Lys Leu Thr	Met Arg Asp Glu Gln	Ser Ala Val
4205	4210	4215	
Ile Val	Val Ile Gln Ala Leu	Asn Asp Asp Ile Pro	Glu Glu Lys

4220	4225	4230
Ser Phe Tyr Glu Phe Gln Leu Thr Ala Val Ser Gly Gly Gly Val		
4235	4240	4245
Leu Ser Glu Ser Ser Ser Thr Ala Asn Ile Thr Val Val Ala Ser		
4250	4255	4260
Asp Ser Pro Tyr Gly Arg Phe Ala Phe Ser His Glu Gln Leu Arg		
4265	4270	4275
Val Ser Glu Ala Gln Arg Val Asn Ile Thr Ile Ile Arg Ser Ser		
4280	4285	4290
Gly Asp Phe Gly His Val Arg Leu Trp Tyr Lys Thr Met Ser Gly		
4295	4300	4305
Thr Ala Glu Ala Gly Leu Asp Phe Val Pro Ala Ala Gly Glu Leu		
4310	4315	4320
Leu Phe Glu Ala Gly Glu Met Arg Lys Ser Leu His Val Glu Ile		
4325	4330	4335
Leu Asp Asp Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Glu Glu Phe Ser Leu Thr		
4340	4345	4350
Ile Thr Lys Val Glu Leu Gln Gly Arg Gly Tyr Asp Phe Thr Ile		
4355	4360	4365
Gln Glu Asn Gly Leu Gln Ile Asp Gln Pro Pro Glu Ile Gly Asn		
4370	4375	4380
Ile Ser Ile Val Arg Ile Ile Ile Met Lys Asn Asp Asn Ala Glu		
4385	4390	4395
Gly Ile Ile Glu Phe Asp Pro Lys Tyr Thr Ala Phe Glu Val Glu		
4400	4405	4410
Glu Asp Val Gly Leu Ile Met Ile Pro Val Val Arg Leu His Gly		
4415	4420	4425
Thr Tyr Gly Tyr Val Thr Ala Asp Phe Ile Ser Gln Ser Ser Ser		
4430	4435	4440
Ala Ser Pro Gly Gly Val Asp Tyr Ile Leu His Gly Ser Thr Val		
4445	4450	4455
Thr Phe Gln His Gly Gln Asn Leu Ser Phe Ile Asn Ile Ser Ile		
4460	4465	4470
Ile Asp Asp Asn Glu Ser Glu Phe Glu Glu Pro Ile Glu Ile Leu		
4475	4480	4485
Leu Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala Val Leu Gly Arg His Leu Val		
4490	4495	4500

Ser Arg	Ile Ile Ile Ala Lys	Ser Asp Ser Pro Phe	Gly Val Ile
4505	4510	4515	
Arg Phe	Leu Asn Gln Ser Lys	Ile Ser Ile Ala Asn	Pro Asn Ser
4520	4525	4530	
Thr Met	Ile Leu Ser Leu Val	Leu Glu Arg Thr Gly	Gly Leu Leu
4535	4540	4545	
Gly Glu	Ile Gln Val Asn Trp	Glu Thr Val Gly Pro	Asn Ser Gln
4550	4555	4560	
Glu Ala	Leu Leu Pro Gln Asn	Arg Asp Ile Ala Asp	Pro Val Ser
4565	4570	4575	
Gly Leu	Phe Tyr Phe Gly Glu	Gly Glu Gly Gly Val	Arg Thr Ile
4580	4585	4590	
Ile Leu	Thr Ile Tyr Pro His	Glu Glu Ile Glu Val	Glu Glu Thr
4595	4600	4605	
Phe Ile	Ile Lys Leu His Leu	Val Lys Gly Glu Ala	Lys Leu Asp
4610	4615	4620	
Ser Arg	Ala Lys Asp Val Thr	Leu Thr Ile Gln Glu	Phe Gly Asp
4625	4630	4635	
Pro Asn	Gly Val Val Gln Phe	Ala Pro Glu Thr Leu	Ser Lys Lys
4640	4645	4650	
Thr Tyr	Ser Glu Pro Leu Ala	Leu Glu Gly Pro Leu	Leu Ile Thr
4655	4660	4665	
Phe Phe	Val Arg Arg Val Lys	Gly Thr Phe Gly Glu	Ile Met Val
4670	4675	4680	
Tyr Trp	Glu Leu Ser Ser Glu	Phe Asp Ile Thr Glu	Asp Phe Leu
4685	4690	4695	
Ser Thr	Ser Gly Phe Phe Thr	Ile Ala Asp Gly Glu	Ser Glu Ala
4700	4705	4710	
Ser Phe	Asp Val His Leu Leu	Pro Asp Glu Val Pro	Glu Ile Glu
4715	4720	4725	
Glu Asp	Tyr Val Ile Gln Leu	Val Ser Val Glu Gly	Gly Ala Glu
4730	4735	4740	
Leu Asp	Leu Glu Lys Ser Ile	Thr Trp Phe Ser Val	Tyr Ala Asn
4745	4750	4755	
Asp Asp	Pro His Gly Val Phe	Ala Leu Tyr Ser Asp	Arg Gln Ser
4760	4765	4770	
Ile Leu	Ile Gly Gln Asn Leu	Ile Arg Ser Ile Gln	Ile Asn Ile

4775	4780	4785
Thr Arg Leu Ala Gly Thr Phe	Gly Asp Val Ala Val	Gly Leu Arg
4790	4795	4800
Ile Ser Ser Asp His Lys Glu	Gln Pro Ile Val Thr	Glu Asn Ala
4805	4810	4815
Glu Arg Gln Leu Val Val Lys	Asp Gly Ala Thr Tyr	Lys Val Asp
4820	4825	4830
Val Val Pro Ile Lys Asn Gln	Val Phe Leu Ser Leu	Gly Ser Asn
4835	4840	4845
Phe Thr Leu Gln Leu Val Thr	Val Met Leu Val Gly	Gly Arg Phe
4850	4855	4860
Tyr Gly Met Pro Thr Ile Leu	Gln Glu Ala Lys Ser	Ala Val Leu
4865	4870	4875
Pro Val Ser Glu Lys Ala Ala	Asn Ser Gln Val Gly	Phe Glu Ser
4880	4885	4890
Thr Ala Phe Gln Leu Met Asn	Ile Thr Ala Gly Thr	Ser His Val
4895	4900	4905
Met Ile Ser Arg Arg Gly Thr	Tyr Gly Ala Leu Ser	Val Ala Trp
4910	4915	4920
Thr Thr Gly Tyr Ala Pro Gly	Leu Glu Ile Pro Glu	Phe Ile Val
4925	4930	4935
Val Gly Asn Met Thr Pro Thr	Leu Gly Ser Leu Ser	Phe Ser His
4940	4945	4950
Gly Glu Gln Arg Lys Gly Val	Phe Leu Trp Thr Phe	Pro Ser Pro
4955	4960	4965
Gly Trp Pro Glu Ala Phe Val	Leu His Leu Ser Gly	Val Gln Ser
4970	4975	4980
Ser Ala Pro Gly Gly Ala Gln	Leu Arg Ser Gly Phe	Ile Val Ala
4985	4990	4995
Glu Ile Glu Pro Met Gly Val	Phe Gln Phe Ser Thr	Ser Ser Arg
5000	5005	5010
Asn Ile Ile Val Ser Glu Asp	Thr Gln Met Ile Arg	Leu His Val
5015	5020	5025
Gln Arg Leu Phe Gly Phe His	Ser Asp Leu Ile Lys	Val Ser Tyr
5030	5035	5040
Gln Thr Thr Ala Gly Ser Ala	Lys Pro Leu Glu Asp	Phe Glu Pro
5045	5050	5055

Val Gln Asn Gly Glu Leu Phe	Phe Gln Lys Phe Gln Thr Glu Val
5060	5065 5070
Asp Phe Glu Ile Thr Ile Ile	Asn Asp Gln Leu Ser Glu Ile Glu
5075	5080 5085
Glu Phe Phe Tyr Ile Asn Leu	Thr Ser Val Glu Ile Arg Gly Leu
5090	5095 5100
Gln Lys Phe Asp Val Asn Trp	Ser Pro Arg Leu Asn Leu Asp Phe
5105	5110 5115
Ser Val Ala Val Ile Thr Ile	Leu Asp Asn Asp Asp Leu Ala Gly
5120	5125 5130
Met Asp Ile Ser Phe Pro Glu	Thr Thr Val Ala Val Ala Val Asp
5135	5140 5145
Thr Thr Leu Ile Pro Val Glu	Thr Glu Ser Thr Thr Tyr Leu Ser
5150	5155 5160
Thr Ser Lys Thr Thr Thr Ile	Leu Gln Pro Thr Asn Val Val Ala
5165	5170 5175
Ile Val Thr Glu Ala Thr Gly	Val Ser Ala Ile Pro Glu Lys Leu
5180	5185 5190
Val Thr Leu His Gly Thr Pro	Ala Val Ser Glu Lys Pro Asp Val
5195	5200 5205
Ala Thr Val Thr Ala Asn Val	Ser Ile His Gly Thr Phe Ser Leu
5210	5215 5220
Gly Pro Ser Ile Val Tyr Ile	Glu Glu Glu Met Lys Asn Gly Thr
5225	5230 5235
Phe Asn Thr Ala Glu Val Leu	Ile Arg Arg Thr Gly Gly Phe Thr
5240	5245 5250
Gly Asn Val Ser Ile Thr Val	Lys Thr Phe Gly Glu Arg Cys Ala
5255	5260 5265
Gln Met Glu Pro Asn Ala Leu	Pro Phe Arg Gly Ile Tyr Gly Ile
5270	5275 5280
Ser Asn Leu Thr Trp Ala Val	Glu Glu Glu Asp Phe Glu Glu Gln
5285	5290 5295
Thr Leu Thr Leu Ile Phe Leu	Asp Gly Glu Arg Glu Arg Lys Val
5300	5305 5310
Ser Val Gln Ile Leu Asp Asp	Asp Glu Pro Glu Gly Gln Glu Phe
5315	5320 5325
Phe Tyr Val Phe Leu Thr Asn	Pro Gln Gly Gly Ala Gln Ile Val

5330	5335	5340
Glu Gly Lys Asp Asp Thr Gly Phe Ala Ala Phe Ala Met Val Ile		
5345	5350	5355
Ile Thr Gly Ser Asp Leu His Asn Gly Ile Ile Gly Phe Ser Glu		
5360	5365	5370
Glu Ser Gln Ser Gly Leu Glu Leu Arg Glu Gly Ala Val Met Arg		
5375	5380	5385
Arg Leu His Leu Ile Val Thr Arg Gln Pro Asn Arg Ala Phe Glu		
5390	5395	5400
Asp Val Lys Val Phe Trp Arg Val Thr Leu Asn Lys Thr Val Val		
5405	5410	5415
Val Leu Gln Lys Asp Gly Val Asn Leu Met Glu Glu Leu Gln Ser		
5420	5425	5430
Val Ser Gly Thr Thr Thr Cys Thr Met Gly Gln Thr Lys Cys Phe		
5435	5440	5445
Ile Ser Ile Glu Leu Lys Pro Glu Lys Val Pro Gln Val Glu Val		
5450	5455	5460
Tyr Phe Phe Val Glu Leu Tyr Glu Ala Thr Ala Gly Ala Ala Ile		
5465	5470	5475
Asn Asn Ser Ala Arg Phe Ala Gln Ile Lys Ile Leu Glu Ser Asp		
5480	5485	5490
Glu Ser Gln Ser Leu Val Tyr Phe Ser Val Gly Ser Arg Leu Ala		
5495	5500	5505
Val Ala His Lys Lys Ala Thr Leu Ile Ser Leu Gln Val Ala Arg		
5510	5515	5520
Asp Ser Gly Thr Gly Leu Met Met Ser Val Asn Phe Ser Thr Gln		
5525	5530	5535
Glu Leu Arg Ser Ala Glu Thr Ile Gly Arg Thr Ile Ile Ser Pro		
5540	5545	5550
Ala Ile Ser Gly Lys Asp Phe Val Ile Thr Glu Gly Thr Leu Val		
5555	5560	5565
Phe Glu Pro Gly Gln Arg Ser Thr Val Leu Asp Val Ile Leu Thr		
5570	5575	5580
Pro Glu Thr Gly Ser Leu Asn Ser Phe Pro Lys Arg Phe Gln Ile		
5585	5590	5595
Val Leu Phe Asp Pro Lys Gly Gly Ala Arg Ile Asp Lys Val Tyr		
5600	5605	5610

Gly Thr	Ala Asn Ile Thr Leu	Val Ser Asp Ala Asp	Ser Gln Ala
5615	5620	5625	
Ile Trp	Gly Leu Ala Asp Gln	Leu His Gln Pro Val	Asn Asp Asp
5630	5635	5640	
Ile Leu	Asn Arg Val Leu His	Thr Ile Ser Met Lys	Val Ala Thr
5645	5650	5655	
Glu Asn	Thr Asp Glu Gln Leu	Ser Ala Met Met His	Leu Ile Glu
5660	5665	5670	
Lys Ile	Thr Thr Glu Gly Lys	Ile Gln Ala Phe Ser	Val Ala Ser
5675	5680	5685	
Arg Thr	Leu Phe Tyr Glu Ile	Leu Cys Ser Leu Ile	Asn Pro Lys
5690	5695	5700	
Arg Lys	Asp Thr Arg Gly Phe	Ser His Phe Ala Glu	Val Thr Glu
5705	5710	5715	
Asn Phe	Ala Phe Ser Leu Leu	Thr Asn Val Thr Cys	Gly Ser Pro
5720	5725	5730	
Gly Glu	Lys Ser Lys Thr Ile	Leu Asp Ser Cys Pro	Tyr Leu Ser
5735	5740	5745	
Ile Leu	Ala Leu His Trp Tyr	Pro Gln Gln Ile Asn	Gly His Lys
5750	5755	5760	
Phe Glu	Gly Lys Glu Gly Asp	Tyr Ile Arg Ile Pro	Glu Arg Leu
5765	5770	5775	
Leu Asp	Val Gln Asp Ala Glu	Ile Met Ala Gly Lys	Ser Thr Cys
5780	5785	5790	
Lys Leu	Val Gln Phe Thr Glu	Tyr Ser Ser Gln Gln	Trp Phe Ile
5795	5800	5805	
Ser Gly	Asn Asn Leu Pro Thr	Leu Lys Asn Lys Val	Leu Ser Leu
5810	5815	5820	
Ser Val	Lys Gly Gln Ser Ser	Gln Leu Leu Thr Asn	Asp Asn Glu
5825	5830	5835	
Val Leu	Tyr Arg Ile Tyr Ala	Ala Glu Pro Arg Ile	Ile Pro Gln
5840	5845	5850	
Thr Ser	Leu Cys Leu Leu Trp	Asn Gln Ala Ala Ala	Ser Trp Leu
5855	5860	5865	
Ser Asp	Ser Gln Phe Cys Lys	Val Ile Glu Glu Thr	Ala Asp Tyr
5870	5875	5880	
Val Glu	Cys Ala Cys Ser His	Met Ser Val Tyr Ala	Val Tyr Ala

5885	5890	5895
Arg Thr Asp Asn Leu Ser	Ser Tyr Asn Glu Ala Phe	Phe Thr Ser
5900	5905	5910
Gly Phe Ile Cys Ile Ser	Gly Leu Cys Leu Ala Val	Leu Ser His
5915	5920	5925
Ile Phe Cys Ala Arg Tyr	Ser Met Phe Ala Ala Lys	Leu Leu Thr
5930	5935	5940
His Met Met Ala Ala Ser	Leu Gly Thr Gln Ile Leu	Phe Leu Ala
5945	5950	5955
Ser Ala Tyr Ala Ser Pro	Gln Leu Ala Glu Glu Ser	Cys Ser Ala
5960	5965	5970
Met Ala Ala Val Thr His	Tyr Leu Tyr Leu Cys Gln	Phe Ser Trp
5975	5980	5985
Met Leu Ile Gln Ser Val	Asn Phe Trp Tyr Val Leu	Val Met Asn
5990	5995	6000
Asp Glu His Thr Glu Arg	Arg Tyr Leu Leu Phe Phe	Leu Leu Ser
6005	6010	6015
Trp Gly Leu Pro Ala Phe	Val Val Ile Leu Leu Ile	Val Ile Leu
6020	6025	6030
Lys Gly Ile Tyr His Gln	Ser Met Ser Gln Ile Tyr	Gly Leu Ile
6035	6040	6045
His Gly Asp Leu Cys Phe	Ile Pro Asn Val Tyr Ala	Ala Leu Phe
6050	6055	6060
Thr Ala Ala Leu Val Pro	Leu Thr Cys Leu Val Val	Val Phe Val
6065	6070	6075
Val Phe Ile His Ala Tyr	Gln Val Lys Pro Gln Trp	Lys Ala Tyr
6080	6085	6090
Asp Asp Val Phe Arg Gly	Arg Thr Asn Ala Ala Glu	Ile Pro Leu
6095	6100	6105
Ile Leu Tyr Leu Phe Ala	Leu Ile Ser Val Thr Trp	Leu Trp Gly
6110	6115	6120
Gly Leu His Met Ala Tyr	Arg His Phe Trp Met Leu	Val Leu Phe
6125	6130	6135
Val Ile Phe Asn Ser Leu	Gln Gly Leu Tyr Val Phe	Met Val Tyr
6140	6145	6150
Phe Ile Leu His Asn Gln	Met Cys Cys Pro Met Lys	Ala Ser Tyr
6155	6160	6165

143/271

Thr Val Glu Met Asn Gly His Pro Gly Pro Ser Thr Ala Phe Phe
6170 6175 6180

Thr Pro Gly Ser Gly Met Pro Pro Ala Gly Gly Glu Ile Ser Lys
6185 6190 6195

Ser Thr Gln Asn Leu Ile Gly Ala Met Glu Glu Val Pro Pro Asp
6200 6205 6210

Trp Glu Arg Ala Ser Phe Gln Gln Gly Ser Gln Ala Ser Pro Asp
6215 6220 6225

Leu Lys Pro Ser Pro Gln Asn Gly Ala Thr Phe Pro Ser Ser Gly
6230 6235 6240

Gly Tyr Gly Gln Gly Ser Leu Ile Ala Asp Glu Glu Ser Gln Glu
6245 6250 6255

Phe Asp Asp Leu Ile Phe Ala Leu Lys Thr Gly Ala Gly Leu Ser
6260 6265 6270

Val Ser Asp Asn Glu Ser Gly Gln Gly Ser Gln Glu Gly Gly Thr
6275 6280 6285

Leu Thr Asp Ser Gln Ile Val Glu Leu Arg Arg Ile Pro Ile Ala
6290 6295 6300

Asp Thr His Leu
6305

<210> 78

<211> 465

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 78

Met His Leu Leu Val Cys Val Phe Gly Met Gly Ser Trp Val Thr Ile
1 5 10 15

Asn Gly Leu Trp Val Glu Leu Pro Leu Leu Val Met Glu Leu Pro Glu
20 25 30

Gly Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Leu Thr Val Val Ile Gln Leu Ala Asn
35 40 45

Ile Gly Pro Leu Leu Val Thr Leu Leu His His Phe Arg Pro Ser Cys
50 55 60

Leu Ser Glu Val Pro Ile Ile Phe Thr Leu Leu Gly Val Gly Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Ile Ile Phe Ala Phe Leu Trp Asn Met Thr Ser Trp Val Leu
85 90 95

144/271

Asp Gly His His Ser Ile Ala Phe Leu Val Leu Thr Phe Phe Leu Ala
 100 105 110
 Leu Val Asp Cys Thr Ser Ser Val Thr Phe Leu Pro Phe Met Ser Arg
 115 120 125
 Leu Pro Thr Tyr Tyr Leu Thr Thr Phe Phe Val Gly Glu Gly Leu Ser
 130 135 140
 Gly Leu Leu Pro Ala Leu Val Ala Leu Ala Gln Gly Ser Gly Leu Thr
 145 150 155 160
 Thr Cys Val Asn Val Thr Glu Ile Ser Asp Ser Val Pro Ser Pro Val
 165 170 175
 Pro Thr Arg Glu Thr Asp Ile Ala Gln Gly Val Pro Arg Ala Leu Val
 180 185 190
 Ser Ala Leu Pro Gly Met Glu Ala Pro Leu Ser His Leu Glu Ser Arg
 195 200 205
 Tyr Leu Pro Ala His Phe Ser Pro Leu Val Phe Phe Leu Leu Leu Ser
 210 215 220
 Ile Met Met Ala Cys Cys Leu Val Ala Phe Phe Val Leu Gln Arg Gln
 225 230 235 240
 Pro Arg Cys Trp Glu Ala Ser Val Glu Asp Leu Leu Asn Asp Gln Val
 245 250 255
 Thr Leu His Ser Ile Arg Leu Arg Glu Glu Asn Asp Leu Gly Pro Ala
 260 265 270
 Gly Met Val Asp Ser Ser Gln Gly Gln Gly Tyr Leu Glu Glu Lys Ala
 275 280 285
 Ala Pro Cys Cys Pro Ala His Leu Ala Phe Val Tyr Thr Leu Val Ala
 290 295 300
 Phe Val Asn Ala Leu Thr Asn Gly Met Leu Pro Ser Val Gln Thr Tyr
 305 310 315 320
 Ser Cys Leu Ser Tyr Gly Pro Val Ala Tyr His Leu Ala Ala Thr Leu
 325 330 335
 Ser Ile Val Ala Asn Pro Leu Ala Ser Leu Val Ser Met Phe Leu Pro
 340 345 350
 Asn Arg Ser Leu Leu Phe Leu Gly Val Leu Ser Val Leu Gly Thr Cys
 355 360 365
 Phe Gly Gly Tyr Asn Met Ala Met Ala Val Met Ser Pro Cys Pro Leu
 370 375 380
 Leu Gln Gly His Trp Gly Gly Glu Val Leu Ile Val Ala Ser Trp Val

145/271

385 390 395 400
 Leu Phe Ser Gly Cys Leu Ser Tyr Val Lys Val Met Leu Gly Val Val
 405 410 415
 Leu Arg Asp Leu Ser Arg Ser Ala Leu Leu Trp Cys Gly Ala Ala Val
 420 425 430
 Gln Leu Gly Ser Leu Leu Gly Ala Leu Leu Met Phe Pro Leu Val Asn
 435 440 445
 Val Leu Arg Leu Phe Ser Ser Ala Asp Phe Cys Asn Leu His Cys Pro
 450 455 460
 Ala
 465
 <210> 79
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 79
 Met Ala Gly Ser Pro Ser Arg Ala Ala Gly Arg Arg Leu Gln Leu Pro
 1 5 10 15
 Leu Leu Cys Leu Phe Leu Gln Gly Ala Thr Ala Val Leu Phe Ala Val
 20 25 30
 Phe Val Arg Tyr Asn His Lys Thr Asp Ala Ala Leu Trp His Arg Ser
 35 40 45
 Asn His Ser Asn Ala Asp Asn Glu Phe Tyr Phe Arg Tyr Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Asp Val His Ala Met Val Phe Val Gly Phe Gly Phe Leu Met Val
 65 70 75 80
 Phe Leu Gln Arg Tyr Gly Phe Ser Ser Val Gly Phe Thr Phe Leu Leu
 85 90 95
 Ala Ala Phe Ala Leu Gln Trp Ser Thr Leu Val Gln Gly Phe Leu His
 100 105 110
 Ser Phe His Gly Gly His Ile His Val Gly Val Glu Ser Met Ile Asn
 115 120 125
 Ala Asp Phe Cys Ala Gly Ala Val Leu Ile Ser Phe Gly Ala Val Leu
 130 135 140
 Gly Lys Thr Gly Pro Thr Gln Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Glu Val
 145 150 155 160
 Val Leu Phe Gly Ile Asn Glu Phe Val Leu Leu His Leu Leu Gly Val

146/271

	165		170		175										
Arg	Asp	Ala	Gly	Gly	Ser	Met	Thr	Ile	His	Thr	Phe	Gly	Ala	Tyr	Phe
	180							185					190		
Gly	Leu	Val	Leu	Ser	Arg	Val	Leu	Tyr	Arg	Pro	Gln	Leu	Glu	Lys	Ser
	195							200					205		
Lys	His	Arg	Gln	Gly	Ser	Val	Tyr	His	Ser	Asp	Leu	Phe	Ala	Met	Ile
	210							215					220		
Gly	Thr	Ile	Phe	Leu	Trp	Ile	Phe	Trp	Pro	Ser	Phe	Asn	Ala	Ala	Leu
225						230					235				240
Thr	Ala	Leu	Gly	Ala	Gly	Gln	His	Arg	Thr	Ala	Leu	Asn	Thr	Tyr	Tyr
				245					250					255	
Ser	Leu	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Gly	Thr	Phe	Ala	Leu	Ser	Ala	Leu	Val
				260					265					270	
Gly	Glu	Asp	Gly	Arg	Leu	Asp	Met	Val	His	Ile	Gln	Asn	Ala	Ala	Leu
		275						280					285		
Ala	Gly	Gly	Val	Val	Val	Gly	Thr	Ser	Ser	Glu	Met	Met	Leu	Thr	Pro
		290						295					300		
Phe	Gly	Ala	Leu	Ala	Ala	Gly	Phe	Leu	Ala	Gly	Thr	Val	Ser	Thr	Leu
305					310					315					320
Gly	Tyr	Lys	Phe	Phe	Thr	Pro	Ile	Leu	Glu	Ser	Lys	Phe	Lys	Val	Gln
				325						330				335	
Asp	Thr	Cys	Gly	Val	His	Asn	Leu	His	Gly	Met	Pro	Gly	Val	Leu	Gly
			340						345					350	
Ala	Leu	Leu	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Gly	Leu	Ala	Thr	His	Glu	Ala	Tyr
			355						360					365	
Gly	Asp	Gly	Leu	Glu	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ile	Ala	Glu	Gly	Gln	Arg
			370						375					380	
Ser	Ala	Thr	Ser	Gln	Ala	Met	His	Gln	Leu	Phe	Gly	Leu	Phe	Val	Thr
385					390					395					400
Leu	Met	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Gly	Gly	Leu	Gly	Gly	Leu	Leu	Leu	Lys
				405						410				415	
Leu	Pro	Phe	Leu	Asp	Ser	Pro	Pro	Asp	Ser	Gln	His	Tyr	Glu	Asp	Gln
			420						425					430	
Val	His	Trp	Gln	Val	Pro	Gly	Glu	His	Glu	Asp	Lys	Ala	Gln	Arg	Pro
			435						440					445	
Leu	Arg	Val	Glu	Glu	Ala	Asp	Thr	Gln	Ala						
			450						455						

147/271

<210> 80

<211> 871

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 80

```

Met Ile Lys Lys Phe Asp Lys Lys Asp Glu Glu Ser Gly Ser Gly Ser
 1           5           10           15
Asn Pro Phe Gln His Leu Glu Lys Ser Ala Val Leu Gln Glu Ala Arg
      20           25           30
Ile Phe Asn Glu Thr Pro Ile Asn Pro Arg Arg Cys Leu His Ile Leu
      35           40           45
Thr Lys Ile Leu Tyr Leu Leu Asn Gln Gly Glu His Phe Gly Thr Thr
      50           55           60
Glu Ala Thr Glu Ala Phe Phe Ala Met Thr Arg Leu Phe Gln Ser Asn
65           70           75           80
Asp Gln Thr Leu Arg Arg Met Cys Tyr Leu Thr Ile Lys Glu Met Ala
      85           90           95
Thr Ile Ser Glu Asp Val Ile Ile Val Thr Ser Ser Leu Thr Lys Asp
      100          105          110
Met Thr Gly Lys Glu Asp Val Tyr Arg Gly Pro Ala Ile Arg Ala Leu
      115          120          125
Cys Arg Ile Thr Asp Gly Thr Met Leu Gln Ala Ile Glu Arg Tyr Met
      130          135          140
Lys Gln Ala Ile Val Asp Lys Val Ser Ser Val Ser Ser Ser Ala Leu
145          150          155          160
Val Ser Ser Leu His Met Met Lys Ile Ser Tyr Asp Val Val Lys Arg
      165          170          175
Trp Ile Asn Glu Ala Gln Glu Ala Ala Ser Ser Asp Asn Ile Met Val
      180          185          190
Gln Tyr His Ala Leu Gly Val Leu Tyr His Leu Arg Lys Asn Asp Arg
      195          200          205
Leu Ala Val Ser Lys Met Leu Asn Lys Phe Thr Lys Ser Gly Leu Lys
      210          215          220
Ser Gln Phe Ala Tyr Cys Met Leu Ile Arg Ile Ala Ser Arg Leu Leu
225          230          235          240
Lys Glu Thr Glu Asp Gly His Glu Ser Pro Leu Phe Asp Phe Ile Glu
      245          250          255

```

148/271

Ser Cys Leu Arg Asn Lys His Glu Met Val Ile Tyr Glu Ala Ala Ser
 260 265 270
 Ala Ile Ile His Leu Pro Asn Cys Thr Ala Arg Glu Leu Ala Pro Ala
 275 280 285
 Val Ser Val Leu Gln Leu Phe Cys Ser Ser Pro Lys Pro Ala Leu Arg
 290 295 300
 Tyr Ala Ala Val Arg Thr Leu Asn Lys Val Ala Met Lys His Pro Ser
 305 310 315 320
 Ala Val Thr Ala Cys Asn Leu Asp Leu Glu Asn Leu Ile Thr Asp Ser
 325 330 335
 Asn Arg Ser Ile Ala Thr Leu Ala Ile Thr Thr Leu Leu Lys Thr Gly
 340 345 350
 Ser Glu Ser Ser Val Asp Arg Leu Met Lys Gln Ile Ser Ser Phe Val
 355 360 365
 Ser Glu Ile Ser Asp Glu Phe Lys Val Val Val Val Gln Ala Ile Ser
 370 375 380
 Ala Leu Cys Gln Lys Tyr Pro Arg Lys His Ser Val Met Met Thr Phe
 385 390 395 400
 Leu Ser Asn Met Leu Arg Asp Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Lys Arg Ala
 405 410 415
 Ile Val Asp Cys Ile Ile Ser Ile Val Glu Glu Asn Pro Glu Ser Lys
 420 425 430
 Glu Ala Gly Leu Ala His Leu Cys Glu Phe Ile Glu Asp Cys Glu His
 435 440 445
 Thr Val Leu Ala Thr Lys Ile Leu His Leu Leu Gly Lys Glu Gly Pro
 450 455 460
 Arg Thr Pro Val Pro Ser Lys Tyr Ile Arg Phe Ile Phe Asn Arg Val
 465 470 475 480
 Val Leu Glu Asn Glu Ala Val Arg Ala Ala Ala Val Ser Ala Leu Ala
 485 490 495
 Lys Phe Gly Ala Gln Asn Glu Ser Leu Leu Pro Ser Ile Leu Val Leu
 500 505 510
 Leu Gln Arg Cys Met Met Asp Thr Asp Asp Glu Val Arg Asp Arg Ala
 515 520 525
 Thr Phe Tyr Leu Asn Val Leu Gln Gln Arg Gln Met Ala Leu Asn Ala
 530 535 540
 Thr Tyr Ile Phe Asn Gly Leu Thr Val Ser Val Pro Gly Met Glu Lys

545 550 555 560
 Ala Leu His Gln Tyr Thr Leu Glu Pro Ser Glu Lys Pro Phe Asp Met
 565 570 575
 Lys Ser Ile Pro Leu Ala Met Ala Pro Val Phe Glu Gln Lys Ala Glu
 580 585 590
 Ile Thr Leu Val Ala Thr Lys Pro Glu Lys Leu Ala Pro Ser Arg Gln
 595 600 605
 Asp Ile Phe Gln Glu Gln Leu Ala Ala Ile Pro Glu Phe Leu Asn Ile
 610 615 620
 Gly Pro Leu Phe Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Leu Thr Glu Ala Glu
 625 630 635 640
 Thr Glu Tyr Phe Val Arg Cys Ile Lys His Met Phe Thr Asn His Ile
 645 650 655
 Val Phe Gln Phe Asp Cys Thr Asn Thr Leu Asn Asp Gln Leu Leu Glu
 660 665 670
 Lys Val Thr Val Gln Met Glu Pro Ser Asp Ser Tyr Glu Val Leu Ser
 675 680 685
 Cys Ile Pro Ala Pro Ser Leu Pro Tyr Asn Gln Pro Gly Ile Cys Tyr
 690 695 700
 Thr Leu Val Arg Leu Pro Asp Asp Asp Pro Thr Ala Val Ala Gly Ser
 705 710 715 720
 Phe Ser Cys Thr Met Lys Phe Thr Val Arg Asp Cys Asp Pro Asn Thr
 725 730 735
 Gly Val Pro Asp Glu Asp Gly Tyr Asp Asp Glu Tyr Val Leu Glu Asp
 740 745 750
 Leu Glu Val Thr Val Ser Asp His Ile Gln Lys Val Leu Lys Pro Asn
 755 760 765
 Phe Ala Ala Ala Trp Glu Glu Val Gly Asp Thr Phe Glu Lys Glu Glu
 770 775 780
 Thr Phe Ala Leu Ser Ser Thr Lys Thr Leu Glu Glu Ala Val Asn Asn
 785 790 795 800
 Ile Ile Thr Phe Leu Gly Met Gln Pro Cys Glu Arg Ser Asp Lys Val
 805 810 815
 Pro Glu Asn Lys Asn Ser His Ser Leu Tyr Leu Ala Gly Ile Phe Arg
 820 825 830
 Gly Gly Tyr Asp Leu Leu Val Arg Ser Arg Leu Ala Leu Ala Asp Gly
 835 840 845

150/271

Val Thr Met Gln Val Thr Val Arg Ser Lys Glu Arg Thr Pro Val Asp
 850 855 860

Val Ile Leu Ala Ser Val Gly
 865 870

<210> 81

<211> 250

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 81

Met Ala Glu Gly Gly Ala Ser Lys Gly Gly Gly Glu Glu Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Leu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Glu Ser Gln Val Leu Arg Gly Thr Gly
 20 25 30

His Cys Lys Trp Phe Asn Val Arg Met Gly Phe Gly Phe Ile Ser Met
 35 40 45

Ile Asn Arg Glu Gly Ser Pro Leu Asp Ile Pro Val Asp Val Phe Val
 50 55 60

His Gln Ser Lys Leu Phe Met Glu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Gly
 65 70 75 80

Glu Pro Val Glu Phe Thr Phe Lys Lys Ser Ser Lys Gly Leu Glu Ser
 85 90 95

Ile Arg Val Thr Gly Pro Gly Gly Ser Pro Cys Leu Gly Ser Glu Arg
 100 105 110

Arg Pro Lys Gly Lys Thr Leu Gln Lys Arg Lys Pro Lys Gly Asp Arg
 115 120 125

Cys Tyr Asn Cys Gly Gly Leu Asp His His Ala Lys Glu Cys Ser Leu
 130 135 140

Pro Pro Gln Pro Lys Lys Cys His Tyr Cys Gln Ser Ile Met His Met
 145 150 155 160

Val Ala Asn Cys Pro His Lys Asn Val Ala Gln Pro Pro Ala Ser Ser
 165 170 175

Gln Gly Arg Gln Glu Ala Glu Ser Gln Pro Cys Thr Ser Thr Leu Pro
 180 185 190

Arg Glu Val Gly Gly Gly His Gly Cys Thr Ser Pro Pro Phe Pro Gln
 195 200 205

Glu Ala Arg Ala Glu Ile Ser Glu Arg Ser Gly Arg Ser Pro Gln Glu
 210 215 220

151/271

Ala Ser Ser Thr Lys Ser Ser Ile Ala Pro Glu Glu Gln Ser Lys Lys
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Gln Lys Arg Lys Lys Thr
 245 250

<210> 82

<211> 210

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 82

Met Gly Phe Gly Phe Ile Ser Met Ile Asn Arg Glu Gly Ser Pro Leu
 1 5 10 15

Asp Ile Pro Val Asp Val Phe Val His Gln Ser Lys Leu Phe Met Glu
 20 25 30

Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Gly Glu Pro Val Glu Phe Thr Phe Lys
 35 40 45

Lys Ser Ser Lys Gly Leu Glu Ser Ile Arg Val Thr Gly Pro Gly Gly
 50 55 60

Ser Pro Cys Leu Gly Ser Glu Arg Arg Pro Lys Gly Lys Thr Leu Gln
 65 70 75 80

Lys Arg Lys Pro Lys Gly Asp Arg Cys Tyr Asn Cys Gly Gly Leu Asp
 85 90 95

His His Ala Lys Glu Cys Ser Leu Pro Pro Gln Pro Lys Lys Cys His
 100 105 110

Tyr Cys Gln Ser Ile Met His Met Val Ala Asn Cys Pro His Lys Asn
 115 120 125

Val Ala Gln Pro Pro Ala Ser Ser Gln Gly Arg Gln Glu Ala Glu Ser
 130 135 140

Gln Pro Cys Thr Ser Thr Leu Pro Arg Glu Val Gly Gly Gly His Gly
 145 150 155 160

Cys Thr Ser Pro Pro Phe Pro Gln Glu Ala Arg Ala Glu Ile Ser Glu
 165 170 175

Arg Ser Gly Arg Ser Pro Gln Glu Ala Ser Ser Thr Lys Ser Ser Ile
 180 185 190

Ala Pro Glu Glu Gln Ser Lys Lys Gly Pro Ser Val Gln Lys Arg Lys
 195 200 205

Lys Thr

210

152/271

<210> 83

<211> 391

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 83

```

Met Arg Gln Leu Cys Arg Gly Arg Val Leu Gly Ile Ser Val Ala Ile
1           5           10           15
Ala His Gly Val Phe Ser Gly Ser Leu Asn Ile Leu Leu Lys Phe Leu
           20           25           30
Ile Ser Arg Tyr Gln Phe Ser Phe Leu Thr Leu Val Gln Cys Leu Thr
           35           40           45
Ser Ser Thr Ala Ala Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Arg Leu Gly Leu
           50           55           60
Ile Ala Val Pro Pro Phe Gly Leu Ser Leu Ala Arg Ser Phe Ala Gly
65           70           75           80
Val Ala Val Leu Ser Thr Leu Gln Ser Ser Leu Thr Leu Trp Ser Leu
           85           90           95
Arg Gly Leu Ser Leu Pro Met Tyr Val Val Phe Lys Arg Cys Leu Pro
           100          105          110
Leu Val Thr Met Leu Ile Gly Val Leu Val Leu Lys Asn Gly Ala Pro
           115          120          125
Ser Pro Gly Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Thr Thr Cys Gly Ala Ala
           130          135          140
Leu Ala Gly Ala Gly Asp Leu Thr Gly Asp Pro Ile Gly Tyr Val Thr
145          150          155          160
Gly Val Leu Ala Val Leu Val His Ala Ala Tyr Leu Val Leu Ile Gln
           165          170          175
Lys Ala Ser Ala Asp Thr Glu His Gly Pro Leu Thr Ala Gln Tyr Val
           180          185          190
Ile Ala Val Ser Ala Thr Pro Leu Leu Val Ile Cys Ser Phe Ala Ser
           195          200          205
Thr Asp Ser Ile His Ala Trp Thr Phe Pro Gly Trp Lys Asp Pro Ala
           210          215          220
Met Val Cys Ile Phe Val Ala Cys Ile Leu Ile Gly Cys Ala Met Asn
225          230          235          240
Phe Thr Thr Leu His Cys Thr Tyr Ile Asn Ser Ala Val Thr Thr Ser
           245          250          255

```

153/271

Leu Phe Ile Ala Gly Val Val Val Asn Thr Leu Gly Ser Ile Ile Tyr
 260 265 270

Cys Val Ala Lys Phe Met Glu Thr Arg Lys Gln Ser Asn Tyr Glu Asp
 275 280 285

Leu Glu Ala Gln Pro Arg Gly Glu Glu Ala Gln Leu Ser Gly Asp Gln
 290 295 300

Leu Pro Phe Val Met Glu Glu Leu Pro Gly Glu Gly Gly Asn Gly Arg
 305 310 315 320

Ser Glu Gly Gly Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ala Gln Glu Ser Arg Gln
 325 330 335

Glu Val Arg Gly Ser Pro Arg Gly Val Pro Leu Val Ala Gly Ser Ser
 340 345 350

Glu Glu Gly Ser Arg Arg Ser Leu Lys Asp Ala Tyr Leu Glu Val Trp
 355 360 365

Arg Leu Val Arg Gly Thr Arg Tyr Met Lys Lys Asp Tyr Leu Ile Glu
 370 375 380

Asn Glu Glu Leu Pro Ser Pro
 385 390

<210> 84

<211> 907

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 84

Met Asp Thr Ser Arg Leu Gly Val Leu Leu Ser Leu Pro Val Leu Leu
 1 5 10 15

Gln Leu Ala Thr Gly Gly Ser Ser Pro Arg Ser Gly Val Leu Leu Arg
 20 25 30

Gly Cys Pro Thr His Cys His Cys Glu Pro Asp Gly Arg Met Leu Leu
 35 40 45

Arg Val Asp Cys Ser Asp Leu Gly Leu Ser Glu Leu Pro Ser Asn Leu
 50 55 60

Ser Val Phe Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Ser Met Asn Asn Ile Ser Gln
 65 70 75 80

Leu Leu Pro Asn Pro Leu Pro Ser Leu Arg Phe Leu Glu Glu Leu Arg
 85 90 95

Leu Ala Gly Asn Ala Leu Thr Tyr Ile Pro Lys Gly Ala Phe Thr Gly
 100 105 110

154/271

Leu Tyr Ser Leu Lys Val Leu Met Leu Gln Asn Asn Gln Leu Arg His
 115 120 125
 Val Pro Thr Glu Ala Leu Gln Asn Leu Arg Ser Leu Gln Ser Leu Arg
 130 135 140
 Leu Asp Ala Asn His Ile Ser Tyr Val Pro Pro Ser Cys Phe Ser Gly
 145 150 155 160
 Leu His Ser Leu Arg His Leu Trp Leu Asp Asp Asn Ala Leu Thr Glu
 165 170 175
 Ile Pro Val Gln Ala Phe Arg Ser Leu Ser Ala Leu Gln Ala Met Thr
 180 185 190
 Leu Ala Leu Asn Lys Ile His His Ile Pro Asp Tyr Ala Phe Gly Asn
 195 200 205
 Leu Ser Ser Leu Val Val Leu His Leu His Asn Asn Arg Ile His Ser
 210 215 220
 Leu Gly Lys Lys Cys Phe Asp Gly Leu His Ser Leu Glu Thr Leu Asp
 225 230 235 240
 Leu Asn Tyr Asn Asn Leu Asp Glu Phe Pro Thr Ala Ile Arg Thr Leu
 245 250 255
 Ser Asn Leu Lys Glu Leu Gly Phe His Ser Asn Asn Ile Arg Ser Ile
 260 265 270
 Pro Glu Lys Ala Phe Val Gly Asn Pro Ser Leu Ile Thr Ile His Phe
 275 280 285
 Tyr Asp Asn Pro Ile Gln Phe Val Gly Arg Ser Ala Phe Gln His Leu
 290 295 300
 Pro Glu Leu Arg Thr Leu Thr Leu Asn Gly Ala Ser Gln Ile Thr Glu
 305 310 315 320
 Phe Pro Asp Leu Thr Gly Thr Ala Asn Leu Glu Ser Leu Thr Leu Thr
 325 330 335
 Gly Ala Gln Ile Ser Ser Leu Pro Gln Thr Val Cys Asn Gln Leu Pro
 340 345 350
 Asn Leu Gln Val Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Leu Leu Glu Asp Leu Pro
 355 360 365
 Ser Phe Ser Val Cys Gln Lys Leu Gln Lys Ile Asp Leu Arg His Asn
 370 375 380
 Glu Ile Tyr Glu Ile Lys Val Asp Thr Phe Gln Gln Leu Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Arg Ser Leu Asn Leu Ala Trp Asn Lys Ile Ala Ile Ile His Pro Asn

155/271

	405		410		415
Ala Phe Ser Thr Leu Pro Ser Leu Ile Lys Leu Asp Leu Ser Ser Asn					
	420		425		430
Leu Leu Ser Ser Phe Pro Ile Thr Gly Leu His Gly Leu Thr His Leu					
	435		440		445
Lys Leu Thr Gly Asn His Ala Leu Gln Ser Leu Ile Ser Ser Glu Asn					
	450		455		460
Phe Pro Glu Leu Lys Val Ile Glu Met Pro Tyr Ala Tyr Gln Cys Cys					
465		470		475	480
Ala Phe Gly Val Cys Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Ser Asn Gln Trp Asn					
	485		490		495
Lys Gly Asp Asn Ser Ser Met Asp Asp Leu His Lys Lys Asp Ala Gly					
	500		505		510
Met Phe Gln Ala Gln Asp Glu Arg Asp Leu Glu Asp Phe Leu Leu Asp					
	515		520		525
Phe Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu His Ser Val Gln Cys Ser Pro Ser					
	530		535		540
Pro Gly Pro Phe Lys Pro Cys Glu His Leu Leu Asp Gly Trp Leu Ile					
545		550		555	560
Arg Ile Gly Val Trp Thr Ile Ala Val Leu Ala Leu Thr Cys Asn Ala					
	565		570		575
Leu Val Thr Ser Thr Val Phe Arg Ser Pro Leu Tyr Ile Ser Pro Ile					
	580		585		590
Lys Leu Leu Ile Gly Val Ile Ala Ala Val Asn Met Leu Thr Gly Val					
	595		600		605
Ser Ser Ala Val Leu Ala Gly Val Asp Ala Phe Thr Phe Gly Ser Phe					
	610		615		620
Ala Arg His Gly Ala Trp Trp Glu Asn Gly Val Gly Cys His Val Ile					
625		630		635	640
Gly Phe Leu Ser Ile Phe Ala Ser Glu Ser Ser Val Phe Leu Leu Thr					
	645		650		655
Leu Ala Ala Leu Glu Arg Gly Phe Ser Val Lys Tyr Ser Ala Lys Phe					
	660		665		670
Glu Thr Lys Ala Pro Phe Ser Ser Leu Lys Val Ile Ile Leu Leu Cys					
	675		680		685
Ala Leu Leu Ala Leu Thr Met Ala Ala Val Pro Leu Leu Gly Gly Ser					
	690		695		700

156/271

Lys Tyr Gly Ala Ser Pro Leu Cys Leu Pro Leu Pro Phe Gly Glu Pro
 705 710 715 720
 Ser Thr Met Gly Tyr Met Val Ala Leu Ile Leu Leu Asn Ser Leu Cys
 725 730 735
 Phe Leu Met Met Thr Ile Ala Tyr Thr Lys Leu Tyr Cys Asn Leu Asp
 740 745 750
 Lys Gly Asp Leu Glu Asn Ile Trp Asp Cys Ser Met Val Lys His Ile
 755 760 765
 Ala Leu Leu Leu Phe Thr Asn Cys Ile Leu Asn Cys Pro Val Ala Phe
 770 775 780
 Leu Ser Phe Ser Ser Leu Ile Asn Leu Thr Phe Ile Ser Pro Glu Val
 785 790 795 800
 Ile Lys Phe Ile Leu Leu Val Val Val Pro Leu Pro Ala Cys Leu Asn
 805 810 815
 Pro Leu Leu Tyr Ile Leu Phe Asn Pro His Phe Lys Glu Asp Leu Val
 820 825 830
 Ser Leu Arg Lys Gln Thr Tyr Val Trp Thr Arg Ser Lys His Pro Ser
 835 840 845
 Leu Met Ser Ile Asn Ser Asp Asp Val Glu Lys Gln Ser Cys Asp Ser
 850 855 860
 Thr Gln Ala Leu Val Thr Phe Thr Ser Ser Ser Ile Thr Tyr Asp Leu
 865 870 875 880
 Pro Pro Ser Ser Val Pro Ser Pro Ala Tyr Pro Val Thr Glu Ser Cys
 885 890 895
 His Leu Ser Ser Val Ala Phe Val Pro Cys Leu
 900 905

<210> 85

<211> 982

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 85

Met Pro Thr Ser Thr Ala Gly Glu Gly Ser Thr Pro Leu Thr Asn Met
 1 5 10 15
 Pro Val Ser Thr Thr Pro Val Ala Ser Ser Glu Ala Ser Thr Leu Ser
 20 25 30
 Thr Thr Pro Val Asp Ser Asn Thr Phe Val Thr Ser Ser Ser Gln Ala
 35 40 45

157/271

Ser Ser Ser Pro Ala Thr Leu Gln Val Thr Thr Met Arg Met Ser Thr
 50 55 60
 Pro Ser Glu Gly Ser Ser Ser Leu Thr Thr Met Leu Leu Ser Ser Thr
 65 70 75 80
 Tyr Val Thr Ser Ser Glu Ala Ser Thr Pro Ser Thr Pro Ser Val Asp
 85 90 95
 Arg Ser Thr Pro Val Thr Thr Ser Thr Gln Ser Asn Ser Thr Pro Thr
 100 105 110
 Pro Pro Glu Val Ile Thr Leu Pro Met Ser Thr Pro Ser Glu Val Ser
 115 120 125
 Thr Pro Leu Thr Ile Met Pro Val Ser Thr Thr Ser Val Thr Ile Ser
 130 135 140
 Glu Ala Gly Thr Ala Ser Thr Leu Pro Val Asp Thr Ser Thr Pro Val
 145 150 155 160
 Ile Thr Ser Thr Gln Val Ser Ser Ser Pro Val Thr Pro Glu Gly Thr
 165 170 175
 Thr Met Pro Ile Trp Thr Pro Ser Glu Gly Ser Thr Pro Leu Thr Thr
 180 185 190
 Met Pro Val Ser Thr Thr Arg Val Thr Ser Ser Glu Gly Ser Thr Leu
 195 200 205
 Ser Thr Pro Ser Val Val Thr Ser Thr Pro Val Thr Thr Ser Thr Glu
 210 215 220
 Ala Ile Ser Ser Ser Ala Thr Leu Asp Ser Thr Thr Met Ser Val Ser
 225 230 235 240
 Met Pro Met Glu Ile Ser Thr Leu Gly Thr Thr Ile Leu Val Ser Thr
 245 250 255
 Thr Pro Val Thr Arg Phe Pro Glu Ser Ser Thr Pro Ser Ile Pro Ser
 260 265 270
 Val Tyr Thr Ser Met Ser Met Thr Thr Ala Ser Glu Gly Ser Ser Ser
 275 280 285
 Pro Thr Thr Leu Glu Gly Thr Thr Thr Met Pro Met Ser Thr Thr Ser
 290 295 300
 Glu Arg Ser Thr Leu Leu Thr Thr Val Leu Ile Ser Pro Ile Ser Val
 305 310 315 320
 Met Ser Pro Ser Glu Ala Ser Thr Leu Ser Thr Pro Pro Gly Asp Thr
 325 330 335
 Ser Thr Pro Leu Leu Thr Ser Thr Lys Ala Gly Ser Phe Ser Ile Pro

158/271

340	345	350
Ala Glu Val Thr Thr Ile Arg Ile Ser Ile Thr Ser Glu Arg Ser Thr		
355	360	365
Pro Leu Thr Thr Leu Leu Val Ser Thr Thr Leu Pro Thr Ser Phe Pro		
370	375	380
Gly Ala Ser Ile Ala Ser Thr Pro Pro Leu Asp Thr Ser Thr Thr Phe		
385	390	395
Thr Pro Ser Thr Asp Thr Ala Ser Thr Pro Thr Ile Pro Val Ala Thr		400
405	410	415
Thr Ile Ser Val Ser Val Ile Thr Glu Gly Ser Thr Pro Gly Thr Thr		
420	425	430
Ile Phe Ile Pro Ser Thr Pro Val Thr Ser Ser Thr Ala Asp Val Phe		
435	440	445
Pro Ala Thr Thr Gly Ala Val Ser Thr Pro Val Ile Thr Ser Thr Glu		
450	455	460
Leu Asn Thr Pro Ser Thr Ser Ser Ser Ser Thr Thr Thr Ser Phe Ser		
465	470	475
Thr Thr Lys Glu Phe Thr Thr Pro Ala Met Thr Thr Ala Ala Pro Leu		
485	490	495
Thr Tyr Val Thr Met Ser Thr Ala Pro Ser Thr Pro Arg Thr Thr Ser		
500	505	510
Arg Gly Cys Thr Thr Ser Ala Ser Thr Leu Ser Ala Thr Ser Thr Pro		
515	520	525
His Thr Ser Thr Ser Val Thr Thr Arg Pro Val Thr Pro Ser Ser Glu		
530	535	540
Ser Ser Arg Pro Ser Thr Ile Thr Ser His Thr Ile Pro Pro Thr Phe		
545	550	555
Pro Pro Ala His Ser Ser Thr Pro Pro Thr Thr Ser Ala Ser Ser Thr		
565	570	575
Thr Val Asn Pro Glu Ala Val Thr Thr Met Thr Thr Arg Thr Lys Pro		
580	585	590
Ser Thr Arg Thr Thr Ser Phe Pro Thr Val Thr Thr Thr Ala Val Pro		
595	600	605
Thr Asn Thr Thr Ile Lys Ser Asn Pro Thr Ser Thr Pro Thr Val Pro		
610	615	620
Arg Thr Thr Thr Cys Phe Gly Asp Gly Cys Gln Asn Thr Ala Ser Arg		
625	630	635
		640

159/271

Cys Lys Asn Gly Gly Thr Trp Asp Gly Leu Lys Cys Gln Cys Pro Asn
 645 650 655
 Leu Tyr Tyr Gly Glu Leu Cys Glu Glu Val Val Ser Ser Ile Asp Ile
 660 665 670
 Gly Pro Pro Glu Thr Ile Ser Ala Gln Met Glu Leu Thr Val Thr Val
 675 680 685
 Thr Ser Val Lys Phe Thr Glu Glu Leu Lys Asn His Ser Ser Gln Glu
 690 695 700
 Phe Gln Glu Phe Lys Gln Thr Phe Thr Glu Gln Met Asn Ile Val Tyr
 705 710 715 720
 Ser Gly Ile Pro Glu Tyr Val Gly Val Asn Ile Thr Lys Leu Arg Leu
 725 730 735
 Gly Ser Val Val Val Glu His Asp Val Leu Leu Arg Thr Lys Tyr Thr
 740 745 750
 Pro Glu Tyr Lys Thr Val Leu Asp Asn Ala Thr Glu Val Val Lys Glu
 755 760 765
 Lys Ile Thr Lys Val Thr Thr Gln Gln Ile Met Ile Asn Asp Ile Cys
 770 775 780
 Ser Asp Met Met Cys Phe Asn Thr Thr Gly Thr Gln Val Gln Asn Ile
 785 790 795 800
 Thr Val Thr Gln Tyr Asp Pro Glu Glu Asp Cys Arg Lys Met Ala Lys
 805 810 815
 Glu Tyr Gly Asp Tyr Phe Val Val Glu Tyr Arg Asp Gln Lys Pro Tyr
 820 825 830
 Cys Ile Ser Pro Cys Glu Pro Gly Phe Ser Val Ser Lys Asn Cys Asn
 835 840 845
 Leu Gly Lys Cys Gln Met Ser Leu Ser Gly Pro Gln Cys Leu Cys Val
 850 855 860
 Thr Thr Glu Thr His Trp Tyr Ser Gly Glu Thr Cys Asn Gln Gly Thr
 865 870 875 880
 Gln Lys Ser Leu Val Tyr Gly Leu Val Gly Ala Gly Val Val Leu Met
 885 890 895
 Leu Ile Ile Leu Val Ala Leu Leu Met Leu Val Phe Arg Ser Lys Arg
 900 905 910
 Glu Val Lys Arg Gln Lys Tyr Arg Leu Ser Gln Leu Tyr Lys Trp Gln
 915 920 925
 Glu Glu Asp Ser Gly Pro Ala Pro Gly Thr Phe Gln Asn Ile Gly Phe

160/271

930 935 940
 Asp Ile Cys Gln Asp Asp Asp Ser Ile His Leu Glu Ser Ile Tyr Ser
 945 950 955 960
 Asn Phe Gln Pro Ser Leu Arg His Ile Asp Pro Glu Thr Lys Arg Ser
 965 970 975
 Glu Phe Arg Gly Leu Arg
 980

<210> 86

<211> 987

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 86

Met Ala Leu Arg Arg Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Ala Ala Val Glu Glu Thr Leu Met Asp Ser Thr Thr Ala Thr Ala Glu
 20 25 30
 Leu Gly Trp Met Val His Pro Pro Ser Gly Trp Glu Glu Val Ser Gly
 35 40 45
 Tyr Asp Glu Asn Met Asn Thr Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val
 50 55 60
 Phe Glu Ser Ser Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Lys Phe Ile Arg Arg
 65 70 75 80
 Arg Gly Ala His Arg Ile His Val Glu Met Lys Phe Ser Val Arg Asp
 85 90 95
 Cys Ser Ser Ile Pro Ser Val Pro Gly Ser Cys Lys Glu Thr Phe Asn
 100 105 110
 Leu Tyr Tyr Tyr Glu Ala Asp Phe Asp Ser Ala Thr Lys Thr Phe Pro
 115 120 125
 Asn Trp Met Glu Asn Pro Trp Val Lys Val Asp Thr Ile Ala Ala Asp
 130 135 140
 Glu Ser Phe Ser Gln Val Asp Leu Gly Gly Arg Val Met Lys Ile Asn
 145 150 155 160
 Thr Glu Val Arg Ser Phe Gly Pro Val Ser Arg Ser Gly Phe Tyr Leu
 165 170 175
 Ala Phe Gln Asp Tyr Gly Gly Cys Met Ser Leu Ile Ala Val Arg Val
 180 185 190
 Phe Tyr Arg Lys Cys Pro Arg Ile Ile Gln Asn Gly Ala Ile Phe Gln

161/271

195	200	205
Glu Thr Leu Ser Gly Ala	Glu Ser Thr Ser Leu Val	Ala Ala Arg Gly
210	215	220
Ser Cys Ile Ala Asn Ala	Glu Glu Val Asp Val	Pro Ile Lys Leu Tyr
225	230	235
Cys Asn Gly Asp Gly Glu	Trp Leu Val Pro Ile	Gly Arg Cys Met Cys
245	250	255
Lys Ala Gly Phe Glu Ala	Val Glu Asn Gly Thr	Val Cys Arg Gly Cys
260	265	270
Pro Ser Gly Thr Phe Lys	Ala Asn Gln Gly Asp	Glu Ala Cys Thr His
275	280	285
Cys Pro Ile Asn Ser Arg	Thr Thr Ser Glu Gly	Ala Thr Asn Cys Val
290	295	300
Cys Arg Asn Gly Tyr Tyr	Arg Ala Asp Leu Asp	Pro Leu Asp Met Pro
305	310	315
Cys Thr Thr Ile Pro Ser	Ala Pro Gln Ala Val	Ile Ser Ser Val Asn
325	330	335
Glu Thr Ser Leu Met Leu	Glu Trp Thr Pro Pro	Arg Asp Ser Gly Gly
340	345	350
Arg Glu Asp Leu Val Tyr	Asn Ile Ile Cys Lys	Ser Cys Gly Ser Gly
355	360	365
Arg Gly Ala Cys Thr Arg	Cys Gly Asp Asn Val	Gln Tyr Ala Pro Arg
370	375	380
Gln Leu Gly Leu Thr Glu	Pro Arg Ile Tyr Ile	Ser Asp Leu Leu Ala
385	390	395
His Thr Gln Tyr Thr Phe	Glu Ile Gln Ala Val	Asn Gly Val Thr Asp
405	410	415
Gln Ser Pro Phe Ser Pro	Gln Phe Ala Ser Val	Asn Ile Thr Thr Asn
420	425	430
Gln Ala Ala Pro Ser Ala	Val Ser Ile Met His	Gln Val Ser Arg Thr
435	440	445
Val Asp Ser Ile Thr Leu	Ser Trp Ser Gln Pro	Asp Gln Pro Asn Gly
450	455	460
Val Ile Leu Asp Tyr Glu	Leu Gln Tyr Tyr Glu	Lys Glu Leu Ser Glu
465	470	475
Tyr Asn Ala Thr Ala Ile	Lys Ser Pro Thr Asn	Thr Val Thr Val Gln
485	490	495

162/271

Gly Leu Lys Ala Gly Ala Ile Tyr Val Phe Gln Val Arg Ala Arg Thr
 500 505 510
 Val Ala Gly Tyr Gly Arg Tyr Ser Gly Lys Met Tyr Phe Gln Thr Met
 515 520 525
 Thr Glu Ala Glu Tyr Gln Thr Ser Ile Gln Glu Lys Leu Pro Leu Ile
 530 535 540
 Ile Gly Ser Ser Ala Ala Gly Leu Val Phe Leu Ile Ala Val Val Val
 545 550 555 560
 Ile Ala Ile Val Cys Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Arg Ala Asp Ser
 565 570 575
 Glu Tyr Thr Asp Lys Leu Gln His Tyr Thr Ser Gly His Met Thr Pro
 580 585 590
 Gly Met Lys Ile Tyr Ile Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Glu
 595 600 605
 Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ile Ser Cys Val Lys Ile
 610 615 620
 Glu Gln Val Ile Gly Ala Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly His
 625 630 635 640
 Leu Lys Leu Pro Gly Lys Arg Glu Ile Phe Val Ala Ile Lys Thr Leu
 645 650 655
 Lys Ser Gly Tyr Thr Glu Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala
 660 665 670
 Ser Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Val Ile His Leu Glu Gly
 675 680 685
 Val Val Thr Lys Ser Thr Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Phe Met Glu
 690 695 700
 Asn Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg Gln Asn Asp Gly Gln Phe Thr
 705 710 715 720
 Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met Lys
 725 730 735
 Tyr Leu Ala Asp Met Asn Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
 740 745 750
 Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu
 755 760 765
 Ser Arg Phe Leu Glu Asp Asp Thr Ser Asp Pro Thr Tyr Thr Ser Ala
 770 775 780
 Leu Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Gln

163/271

785 790 795 800
 Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val
 805 810 815
 Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Thr
 820 825 830
 Asn Gln Asp Val Ile Asn Ala Ile Glu Gln Asp Tyr Arg Leu Pro Pro
 835 840 845
 Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp
 850 855 860
 Gln Lys Asp Arg Asn His Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Thr
 865 870 875 880
 Leu Asp Lys Met Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Ala Met Ala Pro
 885 890 895
 Leu Ser Ser Gly Ile Asn Leu Pro Leu Leu Asp Arg Thr Ile Pro Asp
 900 905 910
 Tyr Thr Ser Phe Asn Thr Val Asp Glu Trp Leu Glu Ala Ile Lys Met
 915 920 925
 Gly Gln Tyr Lys Glu Ser Phe Ala Asn Ala Gly Phe Thr Ser Phe Asp
 930 935 940
 Val Val Ser Gln Met Met Met Glu Asp Ile Leu Arg Val Gly Val Thr
 945 950 955 960
 Leu Ala Gly His Gln Lys Lys Ile Leu Asn Ser Ile Gln Val Met Arg
 965 970 975
 Ala Gln Met Asn Gln Ile Gln Ser Val Glu Val
 980 985

<210> 87

<211> 445

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 87

Met Ala Ala Pro Thr Pro Ala Arg Pro Val Leu Thr His Leu Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Leu Phe Gly Met Gly Ser Trp Ala Ala Val Asn Gly Ile Trp Val
 20 25 30
 Glu Leu Pro Val Val Val Lys Glu Leu Pro Glu Gly Trp Ser Leu Pro
 35 40 45
 Ser Tyr Val Ser Val Leu Val Ala Leu Gly Asn Leu Gly Leu Leu Val

164/271

50	55	60
Val Thr Leu Trp Arg Arg Leu Ala Pro Gly Lys Asp Glu Gln Val Pro		
65	70	75
Ile Arg Val Val Gln Val Leu Gly Met Val Gly Thr Ala Leu Leu Ala		
85	90	95
Ser Leu Trp His His Val Ala Pro Val Ala Gly Gln Leu His Ser Val		
100	105	110
Ala Phe Leu Ala Leu Ala Phe Val Leu Ala Leu Ala Cys Cys Ala Ser		
115	120	125
Asn Val Thr Phe Leu Pro Phe Leu Ser His Leu Pro Pro Arg Phe Leu		
130	135	140
Arg Ser Phe Phe Leu Gly Gln Gly Leu Ser Ala Leu Leu Pro Cys Val		
145	150	155
Leu Ala Leu Val Gln Gly Val Gly Arg Leu Glu Cys Pro Pro Ala Pro		
165	170	175
Ile Asn Gly Thr Pro Gly Pro Pro Leu Asp Phe Leu Glu Arg Phe Pro		
180	185	190
Ala Ser Thr Phe Phe Trp Ala Leu Thr Ala Leu Leu Val Ala Ser Ala		
195	200	205
Ala Ala Phe Gln Gly Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Pro Pro Ser Val		
210	215	220
Pro Thr Gly Glu Leu Gly Ser Gly Leu Gln Val Gly Ala Pro Gly Ala		
225	230	235
Glu Glu Glu Val Glu Glu Ser Ser Pro Leu Gln Glu Pro Pro Ser Gln		
245	250	255
Ala Ala Gly Thr Thr Pro Gly Pro Asp Pro Lys Ala Tyr Gln Leu Leu		
260	265	270
Ser Ala Arg Ser Ala Cys Leu Leu Gly Leu Leu Ala Ala Thr Asn Ala		
275	280	285
Leu Thr Asn Gly Val Leu Pro Ala Val Gln Ser Phe Ser Cys Leu Pro		
290	295	300
Tyr Gly Arg Leu Ala Tyr His Leu Ala Val Val Leu Gly Ser Ala Ala		
305	310	315
Asn Pro Leu Ala Cys Phe Leu Ala Met Gly Val Leu Cys Arg Ser Leu		
325	330	335
Ala Gly Leu Gly Gly Leu Ser Leu Leu Gly Val Phe Cys Gly Gly Tyr		
340	345	350

165/271

Leu Met Ala Leu Ala Val Leu Ser Pro Cys Pro Pro Leu Val Gly Thr
 355 360 365
 Ser Ala Gly Val Val Leu Val Val Leu Ser Trp Val Leu Cys Leu Gly
 370 375 380
 Val Phe Ser Tyr Val Lys Val Ala Ala Ser Ser Leu Leu His Gly Gly
 385 390 395 400
 Gly Arg Pro Ala Leu Leu Ala Ala Gly Val Ala Ile Gln Val Gly Ser
 405 410 415
 Leu Leu Gly Ala Val Ala Met Phe Pro Pro Thr Ser Ile Tyr His Val
 420 425 430
 Phe His Ser Arg Lys Asp Cys Ala Asp Pro Cys Asp Ser
 435 440 445
 <210> 88
 <211> 459
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 88
 Met Asp Glu Lys Ser Asn Lys Leu Leu Leu Ala Leu Val Met Leu Phe
 1 5 10 15
 Leu Phe Ala Val Ile Val Leu Gln Tyr Val Cys Pro Gly Thr Glu Cys
 20 25 30
 Gln Leu Leu Arg Leu Gln Ala Phe Ser Ser Pro Val Pro Asp Pro Tyr
 35 40 45
 Arg Ser Glu Asp Glu Ser Ser Ala Arg Phe Val Pro Arg Tyr Asn Phe
 50 55 60
 Thr Arg Gly Asp Leu Leu Arg Lys Val Asp Phe Asp Ile Lys Gly Asp
 65 70 75 80
 Asp Leu Ile Val Phe Leu His Ile Gln Lys Thr Gly Gly Thr Thr Phe
 85 90 95
 Gly Arg His Leu Val Arg Asn Ile Gln Leu Glu Gln Pro Cys Glu Cys
 100 105 110
 Arg Val Gly Gln Lys Lys Cys Thr Cys His Arg Pro Gly Lys Arg Glu
 115 120 125
 Thr Trp Leu Phe Ser Arg Phe Ser Thr Gly Trp Ser Cys Gly Leu His
 130 135 140
 Ala Asp Trp Thr Glu Leu Thr Ser Cys Val Pro Ser Val Val Asp Gly
 145 150 155 160

166/271

Lys Arg Asp Ala Arg Leu Arg Pro Ser Arg Asn Phe His Tyr Ile Thr
 165 170 175
 Ile Leu Arg Asp Pro Val Ser Arg Tyr Leu Ser Glu Trp Arg His Val
 180 185 190
 Gln Arg Gly Ala Thr Trp Lys Ala Ser Leu His Val Cys Asp Gly Arg
 195 200 205
 Pro Pro Thr Ser Glu Glu Leu Pro Ser Cys Tyr Thr Gly Asp Asp Trp
 210 215 220
 Ser Gly Cys Pro Leu Lys Glu Phe Met Asp Cys Pro Tyr Asn Leu Ala
 225 230 235 240
 Asn Asn Arg Gln Val Arg Met Leu Ser Asp Leu Thr Leu Val Gly Cys
 245 250 255
 Tyr Asn Leu Ser Val Met Pro Glu Lys Gln Arg Asn Lys Val Leu Leu
 260 265 270
 Glu Ser Ala Lys Ser Asn Leu Lys His Met Ala Phe Phe Gly Leu Thr
 275 280 285
 Glu Phe Gln Arg Lys Thr Gln Tyr Leu Phe Glu Lys Thr Phe Asn Met
 290 295 300
 Asn Phe Ile Ser Pro Phe Thr Gln Tyr Asn Thr Thr Arg Ala Ser Ser
 305 310 315 320
 Val Glu Ile Asn Glu Glu Ile Gln Lys Arg Ile Glu Gly Leu Asn Phe
 325 330 335
 Leu Asp Met Glu Leu Tyr Ser Tyr Ala Lys Asp Leu Phe Leu Gln Arg
 340 345 350
 Tyr Gln Phe Met Arg Gln Lys Glu His Gln Glu Ala Arg Arg Lys Arg
 355 360 365
 Gln Glu Gln Arg Lys Phe Leu Lys Gly Arg Leu Leu Gln Thr His Phe
 370 375 380
 Gln Ser Gln Gly Gln Gly Gln Ser Gln Asn Pro Asn Gln Asn Gln Ser
 385 390 395 400
 Gln Asn Pro Asn Pro Asn Ala Asn Gln Asn Leu Thr Gln Asn Leu Met
 405 410 415
 Gln Asn Leu Thr Gln Ser Leu Ser Gln Lys Glu Asn Arg Glu Ser Pro
 420 425 430
 Lys Gln Asn Ser Gly Lys Glu Gln Asn Asp Asn Thr Ser Asn Gly Thr
 435 440 445
 Asn Asp Tyr Ile Gly Ser Val Glu Lys Trp Arg

167/271

450 455
 <210> 89
 <211> 798
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 89
 Met Glu Ala Gly Glu Gly Lys Glu Arg Val Pro Lys Gln Arg Gln Val
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe Phe Val Leu Leu Gly Ile Ala Gln Ala Ser Cys Gln Pro

 20 25 30
 Arg His Tyr Ser Val Ala Glu Glu Thr Glu Ser Gly Ser Phe Val Ala
 35 40 45
 Asn Leu Leu Lys Asp Leu Gly Leu Glu Ile Gly Glu Leu Ala Val Arg
 50 55 60
 Gly Ala Arg Val Val Ser Lys Gly Lys Lys Met His Leu Gln Phe Asp
 65 70 75 80
 Arg Gln Thr Gly Asp Leu Leu Leu Asn Glu Lys Leu Asp Arg Glu Glu
 85 90 95
 Leu Cys Gly Pro Thr Glu Pro Cys Val Leu Pro Phe Gln Val Leu Leu
 100 105 110
 Glu Asn Pro Leu Gln Phe Phe Gln Ala Glu Leu Arg Ile Arg Asp Val
 115 120 125
 Asn Asp His Ser Pro Val Phe Leu Asp Lys Glu Ile Leu Leu Lys Ile
 130 135 140
 Pro Glu Ser Ile Thr Pro Gly Thr Thr Phe Leu Ile Glu Arg Ala Gln
 145 150 155 160
 Asp Leu Asp Val Gly Thr Asn Ser Leu Gln Asn Tyr Thr Ile Ser Pro
 165 170 175
 Asn Phe His Phe His Leu Asn Leu Gln Asp Ser Leu Asp Gly Ile Ile
 180 185 190
 Leu Pro Gln Leu Val Leu Asn Arg Ala Leu Asp Arg Glu Glu Gln Pro
 195 200 205
 Glu Ile Arg Leu Thr Leu Thr Ala Leu Asp Gly Gly Ser Pro Pro Arg
 210 215 220
 Ser Gly Thr Ala Leu Val Arg Ile Glu Val Val Asp Ile Asn Asp Asn
 225 230 235 240
 Val Pro Glu Phe Ala Lys Leu Leu Tyr Glu Val Gln Ile Pro Glu Asp

168/271

	245		250		255
Ser Pro Val Gly	Ser Gln Val Ala	Ile Val Ser Ala	Arg Asp Leu Asp		
	260		265		270
Ile Gly Thr Asn Gly	Glu Ile Ser Tyr Ala	Phe Ser Gln Ala	Ser Glu		
	275		280		285
Asp Ile Arg Lys Thr	Phe Arg Leu Ser Ala	Lys Ser Gly Glu	Leu Leu		
	290		295		300
Leu Arg Gln Lys Leu	Asp Phe Glu Ser Ile	Gln Thr Tyr Thr	Val Asn		
305		310		315	320
Ile Gln Ala Thr Asp	Gly Gly Gly Leu Ser	Gly Thr Cys Val	Val Phe		
	325		330		335
Val Gln Val Met Asp	Leu Asn Asp Asn Pro	Pro Glu Leu Thr	Met Ser		
	340		345		350
Thr Leu Ile Asn Gln	Ile Pro Glu Asn Leu	Gln Asp Thr Leu	Ile Ala		
	355		360		365
Val Phe Ser Val Ser	Asp Pro Asp Ser Gly	Asp Asn Gly Arg	Met Val		
	370		375		380
Cys Ser Ile Gln Asp	Asp Leu Pro Phe Phe	Leu Lys Pro Ser	Val Glu		
385		390		395	400
Asn Phe Tyr Thr Leu	Val Ile Ser Thr Ala	Leu Asp Arg Glu	Thr Arg		
	405		410		415
Ser Glu Tyr Asn Ile	Thr Ile Thr Val Thr	Asp Phe Gly Thr	Pro Arg		
	420		425		430
Leu Lys Thr Glu His	Asn Ile Thr Val Leu	Val Ser Asp Val	Asn Asp		
	435		440		445
Asn Ala Pro Ala Phe	Thr Gln Thr Ser Tyr	Thr Leu Phe Val	Arg Glu		
	450		455		460
Asn Asn Ser Pro Ala	Leu His Ile Gly Ser	Val Ser Ala Thr	Asp Arg		
465		470		475	480
Asp Ser Gly Thr Asn	Ala Gln Val Thr Tyr	Ser Leu Leu Pro	Pro Gln		
	485		490		495
Asp Pro His Leu Pro	Leu Ala Ser Leu Val	Ser Ile Asn Ala	Asp Asn		
	500		505		510
Gly His Leu Phe Ala	Leu Gln Ser Leu Asp	Tyr Glu Ala Leu	Gln Ala		
	515		520		525
Phe Glu Phe Arg Val	Gly Ala Ala Asp Arg	Gly Ser Pro Ala	Leu Ser		
	530		535		540

169/271

Ser Glu Ala Leu Val Arg Val Leu Val Leu Asp Ala Asn Asp Asn Ser
 545 550 555 560
 Pro Phe Val Leu Tyr Pro Leu Gln Asn Gly Ser Ala Pro Cys Thr Glu
 565 570 575
 Leu Val Pro Arg Ala Ala Glu Pro Gly Tyr Leu Val Thr Lys Val Val
 580 585 590
 Ala Val Asp Gly Asp Ser Gly Gln Asn Ala Trp Leu Ser Tyr Gln Leu
 595 600 605
 Leu Lys Ala Thr Glu Pro Gly Leu Phe Gly Val Trp Ala His Asn Gly
 610 615 620
 Glu Val Arg Thr Ala Arg Leu Leu Arg Glu Arg Asp Ala Ala Lys Gln
 625 630 635 640
 Arg Leu Val Val Leu Val Lys Asp Asn Gly Glu Pro Pro Arg Ser Ala
 645 650 655
 Thr Ala Thr Leu His Val Leu Leu Val Asp Gly Phe Ser Gln Pro Tyr
 660 665 670
 Leu Leu Leu Pro Glu Ala Ala Pro Ala Gln Ala Gln Ala Asp Leu Leu
 675 680 685
 Thr Val Tyr Leu Val Val Ala Leu Ala Ser Val Ser Ser Leu Phe Leu
 690 695 700
 Phe Ser Val Leu Leu Phe Val Ala Val Arg Leu Cys Arg Arg Ser Arg
 705 710 715 720
 Ala Ala Ser Val Gly Arg Cys Ser Val Pro Glu Gly Pro Phe Pro Gly
 725 730 735
 Gln Met Val Asp Val Ser Gly Thr Gly Thr Leu Ser Gln Ser Tyr Gln
 740 745 750
 Tyr Glu Val Cys Leu Thr Gly Gly Ser Gly Thr Asn Glu Phe Lys Phe
 755 760 765
 Leu Lys Pro Ile Ile Pro Asn Phe Val Ala Gln Gly Ala Glu Arg Val
 770 775 780
 Ser Glu Ala Asn Pro Ser Phe Arg Lys Ser Phe Glu Phe Thr
 785 790 795

<210> 90

<211> 231

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 90

170/271

Met Met Leu Ser Cys Leu Phe Leu Leu Lys Ala Leu Leu Ala Leu Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Glu Ser Trp Ile Thr Ala Gly Glu His Ala Lys Glu Gly Glu
 20 25 30
 Cys Pro Pro His Lys Asn Pro Cys Lys Glu Leu Cys Gln Gly Asp Glu
 35 40 45
 Leu Cys Pro Ala Glu Gln Lys Cys Cys Thr Thr Gly Cys Gly Arg Ile
 50 55 60
 Cys Arg Asp Ile Pro Lys Gly Arg Lys Arg Asp Cys Pro Arg Val Ile
 65 70 75 80
 Arg Lys Gln Ser Cys Leu Lys Arg Cys Ile Thr Asp Glu Thr Cys Pro
 85 90 95
 Gly Val Lys Lys Cys Cys Thr Leu Gly Cys Asn Lys Ser Cys Val Val
 100 105 110
 Pro Ile Ser Lys Gln Lys Leu Ala Glu Phe Gly Gly Glu Cys Pro Ala
 115 120 125
 Asp Pro Leu Pro Cys Glu Glu Leu Cys Asp Gly Asp Ala Ser Cys Pro
 130 135 140
 Gln Gly His Lys Cys Cys Ser Thr Gly Cys Gly Arg Thr Cys Leu Gly
 145 150 155 160
 Asp Ile Glu Gly Gly Arg Gly Gly Asp Cys Pro Lys Val Leu Val Gly
 165 170 175
 Leu Cys Ile Val Gly Cys Val Met Asp Glu Asn Cys Gln Ala Gly Glu
 180 185 190
 Lys Cys Cys Lys Ser Gly Cys Gly Arg Phe Cys Val Pro Pro Val Leu
 195 200 205
 Pro Pro Lys Leu Thr Met Asn Pro Asn Trp Thr Val Arg Ser Asp Ser
 210 215 220
 Glu Leu Glu Ile Pro Val Pro
 225 230

<210> 91

<211> 677

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 91

Met Leu Ser Ser Thr Asp Phe Thr Phe Ala Ser Trp Glu Leu Val Val
 1 5 10 15

171/271

Arg Val Asp His Pro Asn Glu Glu Gln Gln Lys Asp Val Thr Leu Arg
 20 25 30
 Val Ser Gly Asp Leu His Val Gly Gly Val Met Leu Lys Leu Val Glu
 35 40 45
 Gln Ile Asn Ile Ser Gln Asp Trp Ser Asp Phe Ala Leu Trp Trp Glu
 50 55 60
 Gln Lys His Cys Trp Leu Leu Lys Thr His Trp Thr Leu Asp Lys Tyr
 65 70 75 80
 Gly Val Gln Ala Asp Ala Lys Leu Leu Phe Thr Pro Gln His Lys Met
 85 90 95
 Leu Arg Leu Arg Leu Pro Asn Leu Lys Met Val Arg Leu Arg Val Ser
 100 105 110
 Phe Ser Ala Val Val Phe Lys Ala Val Ser Asp Ile Cys Lys Ile Leu
 115 120 125
 Asn Ile Arg Arg Ser Glu Glu Leu Ser Leu Leu Lys Pro Ser Gly Asp
 130 135 140
 Tyr Phe Lys Lys Lys Lys Lys Lys Asp Lys Asn Asn Lys Glu Pro Ile
 145 150 155 160
 Ile Glu Asp Ile Leu Asn Leu Glu Ser Ser Pro Thr Ala Ser Gly Ser
 165 170 175
 Ser Val Ser Pro Gly Leu Tyr Ser Lys Thr Met Thr Pro Ile Tyr Asp
 180 185 190
 Pro Ile Asn Gly Thr Pro Ala Ser Ser Thr Met Thr Trp Phe Ser Asp
 195 200 205
 Ser Pro Leu Thr Glu Gln Asn Cys Ser Ile Leu Ala Phe Ser Gln Pro
 210 215 220
 Pro Gln Ser Pro Glu Ala Leu Ala Asp Met Tyr Gln Pro Arg Ser Leu
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Ala Lys Leu Asn Ala Gly Trp Leu Asp Ser Ser Arg Ser
 245 250 255
 Leu Met Glu Gln Gly Ile Gln Glu Asp Glu Gln Leu Leu Leu Arg Phe
 260 265 270
 Lys Tyr Tyr Ser Phe Phe Asp Leu Asn Pro Lys Tyr Asp Ala Val Arg
 275 280 285
 Ile Asn Gln Leu Tyr Glu Gln Ala Arg Trp Ala Ile Leu Leu Glu Glu
 290 295 300
 Ile Asp Cys Thr Glu Glu Glu Met Leu Ile Phe Ala Ala Leu Gln Tyr

172/271

305	310	315	320
His Ile Ser Lys Leu Ser Leu Ser Ala Glu Thr Gln Asp Phe Ala Gly			
	325	330	335
Glu Ser Glu Val Asp Glu Ile Glu Ala Ala Leu Ser Asn Leu Glu Val			
	340	345	350
Thr Leu Glu Gly Gly Lys Ala Asp Ser Leu Leu Glu Asp Ile Thr Asp			
	355	360	365
Ile Pro Lys Leu Ala Asp Asn Leu Lys Leu Phe Arg Pro Lys Lys Leu			
	370	375	380
Leu Pro Lys Ala Phe Lys Gln Tyr Trp Phe Ile Phe Lys Asp Thr Ser			
385	390	395	400
Ile Ala Tyr Phe Lys Asn Lys Glu Leu Glu Gln Gly Glu Pro Leu Glu			
	405	410	415
Lys Leu Asn Leu Arg Gly Cys Glu Val Val Pro Asp Val Asn Val Ala			
	420	425	430
Gly Arg Lys Phe Gly Ile Lys Leu Leu Ile Pro Val Ala Asp Gly Met			
	435	440	445
Asn Glu Met Tyr Leu Arg Cys Asp His Glu Asn Gln Tyr Ala Gln Trp			
	450	455	460
Met Ala Ala Cys Met Leu Ala Ser Lys Gly Lys Thr Met Ala Asp Ser			
465	470	475	480
Ser Tyr Gln Pro Glu Val Leu Asn Ile Leu Ser Phe Leu Arg Met Lys			
	485	490	495
Asn Arg Asn Ser Ala Ser Gln Val Ala Ser Ser Leu Glu Asn Met Asp			
	500	505	510
Met Asn Pro Glu Cys Phe Val Ser Pro Arg Cys Ala Lys Lys His Lys			
	515	520	525
Ser Lys Gln Leu Ala Ala Arg Ile Leu Glu Ala His Gln Asn Val Ala			
	530	535	540
Gln Met Pro Leu Val Glu Ala Lys Leu Arg Phe Ile Gln Ala Trp Gln			
545	550	555	560
Ser Leu Pro Glu Phe Gly Leu Thr Tyr Tyr Leu Val Arg Phe Lys Gly			
	565	570	575
Ser Lys Lys Asp Asp Ile Leu Gly Val Ser Tyr Asn Arg Leu Ile Lys			
	580	585	590
Ile Asp Ala Ala Thr Gly Ile Pro Val Thr Thr Trp Arg Phe Thr Asn			
	595	600	605

173/271

Ile Lys Gln Trp Asn Val Asn Trp Glu Thr Arg Gln Val Val Ile Glu
 610 615 620
 Phe Asp Gln Asn Val Phe Thr Ala Phe Thr Cys Leu Ser Ala Asp Cys
 625 630 635 640
 Lys Ile Val His Glu Tyr Ile Gly Gly Tyr Ile Phe Leu Ser Thr Arg
 645 650 655
 Ser Lys Asp Gln Asn Glu Thr Leu Asp Glu Asp Leu Phe His Lys Leu
 660 665 670
 Thr Gly Gly Gln Asp
 675

<210> 92

<211> 764

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 92

Met Leu Leu Phe Val Leu Thr Cys Leu Leu Ala Val Phe Pro Ala Ile
 1 5 10 15
 Ser Thr Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu
 20 25 30
 Gly Asn Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn
 35 40 45
 Arg His Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys
 50 55 60
 Ile Thr Leu Ile Ser Ser Glu Gly Tyr Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly
 65 70 75 80
 Arg Ala Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn
 85 90 95
 Ile Ala Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu
 100 105 110
 Gly Ile Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser
 115 120 125
 Gln Gly Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp Leu
 130 135 140
 Gly Arg Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala Gln
 145 150 155 160
 Lys Arg Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu Val
 165 170 175

174/271

Ile Asp Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile Arg
 180 185 190
 Leu Asp Ile Gln Gly Thr Gly Gln Leu Leu Phe Ser Val Val Ile Asn
 195 200 205
 Gln Leu Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly Asp
 210 215 220
 Asp Ser Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys Pro
 225 230 235 240
 Glu Pro Glu Leu Val Tyr Glu Asp Leu Arg Gly Ser Val Thr Phe His
 245 250 255
 Cys Ala Leu Gly Pro Glu Val Ala Asn Val Ala Lys Phe Leu Cys Arg
 260 265 270
 Gln Ser Ser Gly Glu Asn Cys Asp Val Val Val Asn Thr Leu Gly Lys
 275 280 285
 Arg Ala Pro Ala Phe Glu Gly Arg Ile Leu Leu Asn Pro Gln Asp Lys
 290 295 300
 Asp Gly Ser Phe Ser Val Val Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu Asp Ala
 305 310 315 320
 Gly Arg Tyr Leu Cys Gly Ala His Ser Asp Gly Gln Leu Gln Glu Gly
 325 330 335
 Ser Pro Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser Thr Ile
 340 345 350
 Pro Arg Ser Pro Thr Val Val Lys Gly Val Ala Gly Gly Ser Val Ala
 355 360 365
 Val Leu Cys Pro Tyr Asn Arg Lys Glu Ser Lys Ser Ile Lys Tyr Trp
 370 375 380
 Cys Leu Trp Glu Gly Ala Gln Asn Gly Arg Cys Pro Leu Leu Val Asp
 385 390 395 400
 Ser Glu Gly Trp Val Lys Ala Gln Tyr Glu Gly Arg Leu Ser Leu Leu
 405 410 415
 Glu Glu Pro Gly Asn Gly Thr Phe Thr Val Ile Leu Asn Gln Leu Thr
 420 425 430
 Ser Arg Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Thr Leu
 435 440 445
 Trp Arg Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu Pro Asn Leu
 450 455 460
 Lys Val Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Leu Lys Val

175/271

465		470		475		480									
Pro	Cys	His	Phe	Pro	Cys	Lys	Phe	Ser	Ser	Tyr	Glu	Lys	Tyr	Trp	Cys
			485						490					495	
Lys	Trp	Asn	Asn	Thr	Gly	Cys	Gln	Ala	Leu	Pro	Ser	Gln	Asp	Glu	Gly
		500						505					510		
Pro	Ser	Lys	Ala	Phe	Val	Asn	Cys	Asp	Glu	Asn	Ser	Arg	Leu	Val	Ser
		515						520					525		
Leu	Thr	Leu	Asn	Leu	Val	Thr	Arg	Ala	Asp	Glu	Gly	Trp	Tyr	Trp	Cys
	530					535					540				
Gly	Val	Lys	Gln	Gly	His	Phe	Tyr	Gly	Glu	Thr	Ala	Ala	Val	Tyr	Val
545					550				555					560	
Ala	Val	Glu	Glu	Arg	Lys	Ala	Ala	Gly	Ser	Arg	Asp	Val	Ser	Leu	Ala
			565						570					575	
Lys	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Asp	Glu	Lys	Val	Leu	Asp	Ser	Gly	Phe	Arg
		580							585					590	
Glu	Ile	Glu	Asn	Lys	Ala	Ile	Gln	Asp	Pro	Arg	Leu	Phe	Ala	Glu	Glu
		595						600					605		
Lys	Ala	Val	Ala	Asp	Thr	Arg	Asp	Gln	Ala	Asp	Gly	Ser	Arg	Ala	Ser
		610						615					620		
Val	Asp	Ser	Gly	Ser	Ser	Glu	Glu	Gln	Gly	Gly	Ser	Ser	Arg	Ala	Leu
625					630						635			640	
Val	Ser	Thr	Leu	Val	Pro	Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Ala	Val	Gly	Ala	Val
			645							650				655	
Ala	Val	Gly	Val	Ala	Arg	Ala	Arg	His	Arg	Lys	Asn	Val	Asp	Arg	Val
			660							665				670	
Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	Arg	Thr	Asp	Ile	Ser	Met	Ser	Asp	Phe	Glu	Asn
		675						680						685	
Ser	Arg	Glu	Phe	Gly	Ala	Asn	Asp	Asn	Met	Gly	Ala	Ser	Ser	Ile	Thr
		690						695						700	
Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Gly	Lys	Glu	Glu	Phe	Val	Ala	Thr	Thr	Glu
705					710					715				720	
Ser	Thr	Thr	Glu	Thr	Lys	Glu	Pro	Lys	Lys	Ala	Lys	Arg	Ser	Ser	Lys
			725							730				735	
Glu	Glu	Ala	Glu	Met	Ala	Tyr	Lys	Asp	Phe	Leu	Leu	Gln	Ser	Ser	Thr
			740							745				750	
Val	Ala	Ala	Glu	Ala	Gln	Asp	Gly	Pro	Gln	Glu	Ala				
		755								760					

176/271

<210> 93

<211> 694

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 93

Met Lys His Leu Lys Arg Trp Trp Ser Ala Gly Gly Gly Leu Leu His

1 5 10 15

Leu Thr Leu Leu Leu Ser Leu Ala Gly Leu Arg Val Asp Leu Asp Leu

20 25 30

Tyr Leu Leu Leu Pro Pro Pro Thr Leu Leu Gln Asp Glu Leu Leu Phe

35 40 45

Leu Gly Gly Pro Ala Ser Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Ser Ala

50 55 60

Ser Gly Gly Trp Gly Arg Ala Gly His Leu His Pro Lys Gly Arg Glu

65 70 75 80

Leu Asp Pro Ala Ala Pro Pro Glu Gly Gln Leu Leu Arg Glu Val Arg

85 90 95

Ala Leu Gly Val Pro Phe Val Pro Arg Thr Ser Val Asp Ala Trp Leu

100 105 110

Val His Ser Val Ala Ala Gly Ser Ala Asp Glu Ala His Gly Leu Leu

115 120 125

Gly Ala Ala Ala Ala Ser Ser Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ser Val Asp

130 135 140

Gly Gly Ser Gln Ala Val Gln Gly Gly Gly Gly Asp Pro Arg Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ser Gly Pro Leu Asp Ala Gly Glu Glu Glu Lys Ala Pro Ala Glu

165 170 175

Pro Thr Ala Gln Val Pro Asp Ala Gly Gly Cys Ala Ser Glu Glu Asn

180 185 190

Gly Val Leu Arg Glu Lys His Glu Ala Val Asp His Ser Ser Gln His

195 200 205

Glu Glu Asn Glu Glu Arg Val Ser Ala Gln Lys Glu Asn Ser Leu Gln

210 215 220

Gln Asn Asp Asp Asp Glu Asn Lys Ile Ala Glu Lys Pro Asp Trp Glu

225 230 235 240

Ala Glu Lys Thr Thr Glu Ser Arg Asn Glu Arg His Leu Asn Gly Thr

245 250 255

177/271

Asp Thr Ser Phe Ser Leu Glu Asp Leu Phe Gln Leu Leu Ser Ser Gln
 260 265 270
 Pro Glu Asn Ser Leu Glu Gly Ile Ser Leu Gly Asp Ile Pro Leu Pro
 275 280 285
 Gly Ser Ile Ser Asp Gly Met Asn Ser Ser Ala His Tyr His Val Asn
 290 295 300
 Phe Ser Gln Ala Ile Ser Gln Asp Val Asn Leu His Glu Ala Ile Leu
 305 310 315 320
 Leu Cys Pro Asn Asn Thr Phe Arg Arg Asp Pro Thr Ala Arg Thr Ser
 325 330 335
 Gln Ser Gln Glu Pro Phe Leu Gln Leu Asn Ser His Thr Thr Asn Pro
 340 345 350
 Glu Gln Thr Leu Pro Gly Thr Asn Leu Thr Gly Phe Leu Ser Pro Val
 355 360 365
 Asp Asn His Met Arg Asn Leu Thr Ser Gln Asp Leu Leu Tyr Asp Leu
 370 375 380
 Asp Ile Asn Ile Phe Asp Glu Ile Asn Leu Met Ser Leu Ala Thr Glu
 385 390 395 400
 Asp Asn Phe Asp Pro Ile Asp Val Ser Gln Leu Phe Asp Glu Pro Asp
 405 410 415
 Ser Asp Ser Gly Leu Ser Leu Asp Ser Ser His Asn Asn Thr Ser Val
 420 425 430
 Ile Lys Ser Asn Ser Ser His Ser Val Cys Asp Glu Gly Ala Ile Gly
 435 440 445
 Tyr Cys Thr Asp His Glu Ser Ser Ser His His Asp Leu Glu Gly Ala
 450 455 460
 Val Gly Gly Tyr Tyr Pro Glu Pro Ser Lys Leu Cys His Leu Asp Gln
 465 470 475 480
 Ser Asp Ser Asp Phe His Gly Asp Leu Thr Phe Gln His Val Phe His
 485 490 495
 Asn His Thr Tyr His Leu Gln Pro Thr Ala Pro Glu Ser Thr Ser Glu
 500 505 510
 Pro Phe Pro Trp Pro Gly Lys Ser Gln Lys Ile Arg Ser Arg Tyr Leu
 515 520 525
 Glu Asp Thr Asp Arg Asn Leu Ser Arg Asp Glu Gln Arg Ala Lys Ala
 530 535 540
 Leu His Ile Pro Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gly Met Pro Val Asp

178/271

545 550 555 560
 Ser Phe Asn Ser Met Leu Ser Arg Tyr Tyr Leu Thr Asp Leu Gln Val
 565 570 575
 Ser Leu Ile Arg Asp Ile Arg Arg Arg Gly Lys Asn Lys Val Ala Ala
 580 585 590
 Gln Asn Cys Arg Lys Arg Lys Leu Asp Ile Ile Leu Asn Leu Glu Asp
 595 600 605
 Asp Val Cys Asn Leu Gln Ala Lys Lys Glu Thr Leu Lys Arg Glu Gln
 610 615 620
 Ala Gln Cys Asn Lys Ala Ile Asn Ile Met Lys Gln Lys Leu His Asp
 625 630 635 640
 Leu Tyr His Asp Ile Phe Ser Arg Leu Arg Asp Asp Gln Gly Arg Pro
 645 650 655
 Val Asn Pro Asn His Tyr Ala Leu Gln Cys Thr His Asp Gly Ser Ile
 660 665 670
 Leu Ile Val Pro Lys Glu Leu Val Ala Ser Gly His Lys Lys Glu Thr
 675 680 685
 Gln Lys Gly Lys Arg Lys
 690

<210> 94

<211> 110

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 94

Met Trp Met Gly Leu Ile Gln Leu Val Glu Gly Val Lys Arg Lys Asp
 1 5 10 15
 Gln Gly Phe Leu Glu Lys Glu Phe Tyr His Lys Thr Asn Ile Lys Met
 20 25 30
 His Cys Glu Phe His Ala Cys Trp Pro Ala Phe Thr Val Leu Gly Glu
 35 40 45
 Ala Trp Arg Asp Gln Val Asp Trp Ser Ile Leu Leu Arg Asp Ala Gly
 50 55 60
 Leu Val Lys Met Ser Arg Lys Pro Arg Ala Ser Ser Pro Leu Ser Asn
 65 70 75 80
 Asn His Pro Pro Thr Pro Lys Arg Phe Pro Arg Gln Leu Gly Arg Glu
 85 90 95
 Lys Gly Pro Ile Glu Glu Val Pro Gly Thr Lys Gly Ser Pro

179/271

100 105 110
 <210> 95
 <211> 425
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 95
 Met Ala Ser Gly Gln Phe Val Asn Lys Leu Gln Glu Glu Val Ile Cys
 1 5 10 15
 Pro Ile Cys Leu Asp Ile Leu Gln Lys Pro Val Thr Ile Asp Cys Gly
 20 25 30
 His Asn Phe Cys Leu Lys Cys Ile Thr Gln Ile Gly Glu Thr Ser Cys
 35 40 45
 Gly Phe Phe Lys Cys Pro Leu Cys Lys Thr Ser Val Arg Arg Asp Ala
 50 55 60
 Ile Arg Phe Asn Ser Leu Leu Arg Asn Leu Val Glu Lys Ile Gln Ala
 65 70 75 80
 Leu Gln Ala Ser Glu Val Gln Ser Lys Arg Lys Glu Ala Thr Cys Pro
 85 90 95
 Arg His Gln Glu Met Phe His Tyr Phe Cys Glu Asp Asp Gly Lys Phe
 100 105 110
 Leu Cys Phe Val Cys Arg Glu Ser Lys Asp His Lys Ser His Asn Val
 115 120 125
 Ser Leu Ile Glu Glu Ala Ala Gln Asn Tyr Gln Gly Gln Ile Gln Glu
 130 135 140
 Gln Ile Gln Val Leu Gln Gln Lys Glu Lys Glu Thr Val Gln Val Lys
 145 150 155 160
 Ala Gln Gly Val His Arg Val Asp Val Phe Thr Asp Gln Val Glu His
 165 170 175
 Glu Lys Gln Arg Ile Leu Thr Glu Phe Glu Leu Leu His Gln Val Leu
 180 185 190
 Glu Glu Glu Lys Asn Phe Leu Leu Ser Arg Ile Tyr Trp Leu Gly His
 195 200 205
 Glu Gly Thr Glu Ala Gly Lys His Tyr Val Ala Ser Thr Glu Pro Gln
 210 215 220
 Leu Asn Asp Leu Lys Lys Leu Val Asp Ser Leu Lys Thr Lys Gln Asn
 225 230 235 240
 Met Pro Pro Arg Gln Leu Leu Glu Asp Ile Lys Val Val Leu Cys Arg

180/271

245 250 255
 Ser Glu Glu Phe Gln Phe Leu Asn Pro Thr Pro Val Pro Leu Glu Leu
 260 265 270
 Glu Lys Lys Leu Ser Glu Ala Lys Ser Arg His Asp Ser Ile Thr Gly
 275 280 285
 Ser Leu Lys Lys Phe Lys Asp Gln Leu Gln Ala Asp Arg Lys Lys Asp
 290 295 300
 Glu Asn Arg Phe Phe Lys Ser Met Asn Lys Asn Asp Met Lys Ser Trp
 305 310 315 320
 Gly Leu Leu Gln Lys Asn Asn His Lys Met Asn Lys Thr Ser Glu Pro
 325 330 335
 Gly Ser Ser Ser Ala Gly Gly Arg Thr Thr Ser Gly Pro Pro Asn His
 340 345 350
 His Ser Ser Ala Pro Ser His Ser Leu Phe Arg Ala Ser Ser Ala Gly
 355 360 365
 Lys Val Thr Phe Pro Val Cys Leu Leu Ala Ser Tyr Asp Glu Ile Ser
 370 375 380
 Gly Gln Gly Ala Ser Ser Gln Asp Thr Lys Thr Phe Asp Val Ala Leu
 385 390 395 400
 Ser Glu Glu Leu His Ala Ala Leu Ser Glu Trp Leu Thr Ala Ile Arg
 405 410 415
 Ala Trp Phe Cys Glu Val Pro Ser Ser
 420 425
 <210> 96
 <211> 429
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 96
 Met Thr Thr Asp Asp Thr Glu Val Pro Ala Met Thr Leu Ala Pro Gly
 1 5 10 15
 His Ala Ala Leu Glu Thr Gln Thr Leu Ser Ala Glu Thr Ser Ser Arg
 20 25 30
 Ala Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ile Pro Glu Ala Glu Thr Arg Gly Ala
 35 40 45
 Lys Arg Ile Ser Pro Ala Arg Glu Thr Arg Ser Phe Thr Lys Thr Ser
 50 55 60
 Pro Asn Phe Met Val Leu Ile Ala Thr Ser Val Glu Thr Ser Ala Ala

181/271

65		70		75		80									
Ser	Gly	Ser	Pro	Glu	Gly	Ala	Gly	Met	Thr	Thr	Val	Gln	Thr	Ile	Thr
		85					90					95			
Gly	Ser	Asp	Pro	Arg	Glu	Ala	Ile	Phe	Asp	Thr	Leu	Cys	Thr	Asp	Asp
		100					105				110				
Ile	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Thr	Leu	Thr	Met	Asp	Ile	Leu	Thr	Leu	Ala
		115					120				125				
His	Thr	Ser	Thr	Glu	Ala	Lys	Gly	Leu	Ser	Ser	Glu	Ser	Ser	Ala	Ser
	130					135					140				
Ser	Asp	Gly	Pro	His	Pro	Val	Ile	Thr	Pro	Ser	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser
145				150				155				160			
Ser	Ala	Ser	Ser	Asp	Gly	Leu	His	Pro	Val	Ile	Thr	Pro	Ser	Arg	Ala
		165					170				175				
Ser	Glu	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Asp	Gly	Leu	His	Pro	Val	Ile	Thr	Pro
		180					185				190				
Ser	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Asp	Gly	Pro	His	Pro	Val
	195						200				205				
Ile	Thr	Pro	Ser	Trp	Ser	Pro	Gly	Ser	Asp	Val	Thr	Leu	Leu	Ala	Glu
	210					215				220					
Ala	Leu	Val	Thr	Val	Thr	Asn	Ile	Glu	Val	Ile	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr
225				230				235			240				
Glu	Ile	Glu	Thr	Thr	Thr	Ser	Ser	Ile	Pro	Gly	Ala	Ser	Asp	Thr	Asp
		245					250				255				
Leu	Ile	Pro	Thr	Glu	Gly	Val	Lys	Ala	Ser	Ser	Thr	Ser	Asp	Pro	Pro
	260						265				270				
Ala	Leu	Pro	Asp	Ser	Thr	Asn	Thr	Lys	Pro	His	Ile	Thr	Glu	Val	Thr
	275						280				285				
Ala	Ser	Ala	Glu	Thr	Leu	Ser	Thr	Ala	Gly	Thr	Thr	Glu	Ser	Ala	Ala
	290					295				300					
Pro	Asp	Ala	Thr	Ile	Gly	Thr	Pro	Leu	Pro	Thr	Asn	Ser	Thr	Ile	Glu
305				310				315			320				
Arg	Glu	Val	Thr	Ala	Pro	Gly	Ala	Thr	Thr	Leu	Ser	Gly	Ala	Leu	Ala
		325					330				335				
Thr	Gly	Asn	Pro	Leu	Glu	Glu	Thr	Ser	Ala	Leu	Ser	Val	Glu	Thr	Pro
	340						345				350				
Ser	Tyr	Val	Lys	Val	Ser	Gly	Ala	Ala	Pro	Val	Ser	Ile	Glu	Ala	Gly
	355						360				365				

182/271

Ser Ala Val Gly Lys Thr Thr Ser Phe Ala Gly Ser Ser Ala Ser Ser
 370 375 380

Tyr Ser Pro Leu Glu Ala Ala Leu Lys Asn Phe Thr Pro Ser Glu Thr
 385 390 395 400

Leu Thr Thr Asp Ile Ala Thr Lys Gly Pro Phe Pro Thr Ser Arg Ala
 405 410 415

Pro Leu Pro Ser Val Pro Pro Thr Thr Thr Asn Ser Ser
 420 425

<210> 97

<211> 165

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 97

Met Ala Pro Asn Ala Ser Cys Leu Cys Val His Val Arg Ser Glu Glu
 1 5 10 15

Trp Asp Leu Met Thr Phe Asp Ala Asn Pro Tyr Asp Ser Val Lys Lys
 20 25 30

Ile Lys Glu His Val Arg Ser Lys Thr Lys Val Pro Val Gln Asp Gln
 35 40 45

Val Leu Leu Leu Gly Ser Lys Ile Leu Lys Pro Arg Arg Ser Leu Ser
 50 55 60

Ser Tyr Gly Ile Asp Lys Glu Lys Thr Ile His Leu Thr Leu Lys Val
 65 70 75 80

Val Lys Pro Ser Asp Glu Glu Leu Pro Leu Phe Leu Val Glu Ser Gly
 85 90 95

Asp Glu Ala Lys Arg His Leu Leu Gln Val Arg Arg Ser Ser Ser Val
 100 105 110

Ala Gln Val Lys Ala Met Ile Glu Thr Lys Thr Gly Ile Ile Pro Glu
 115 120 125

Thr Gln Ile Val Thr Cys Asn Gly Lys Arg Leu Glu Asp Gly Lys Met
 130 135 140

Met Ala Asp Tyr Gly Ile Arg Lys Gly Asn Leu Leu Phe Leu Ala Ser
 145 150 155 160

Tyr Cys Ile Gly Gly
 165

<210> 98

<211> 891

183/271

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 98

```

Met His Ala Ile Asn Gly Phe Val Phe Gly Asn Leu Pro Glu Leu Asn
 1             5             10             15
Met Cys Ala Gln Lys Arg Val Ala Trp His Leu Phe Gly Met Gly Asn
          20             25             30
Glu Ile Asp Val His Thr Ala Phe Phe His Gly Gln Met Leu Thr Thr
      35             40             45
Arg Gly His His Thr Asp Val Ala Asn Ile Phe Pro Ala Thr Phe Val
      50             55             60
Thr Ala Glu Met Val Pro Trp Glu Pro Gly Thr Trp Leu Ile Ser Cys
65             70             75             80
Gln Val Asn Ser His Phe Arg Asp Gly Met Gln Ala Leu Tyr Lys Val
          85             90             95
Lys Ser Cys Ser Met Ala Pro Pro Val Asp Leu Leu Thr Gly Lys Val
          100             105             110
Arg Gln Tyr Phe Ile Glu Ala His Glu Ile Gln Trp Asp Tyr Gly Pro
          115             120             125
Met Gly His Asp Gly Ser Thr Gly Lys Asn Leu Arg Glu Pro Gly Ser
          130             135             140
Ile Ser Asp Lys Phe Phe Gln Lys Ser Ser Ser Arg Ile Gly Gly Thr
145             150             155             160
Tyr Trp Lys Val Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Asp Glu Thr Phe Gln Glu
          165             170             175
Lys Met His Leu Glu Glu Asp Arg His Leu Gly Ile Leu Gly Pro Val
          180             185             190
Ile Arg Ala Glu Val Gly Asp Thr Ile Gln Val Val Phe Tyr Asn Arg
          195             200             205
Ala Ser Gln Pro Phe Ser Met Gln Pro His Gly Val Phe Tyr Glu Lys
          210             215             220
Asp Tyr Glu Gly Thr Val Tyr Asn Asp Gly Ser Ser Tyr Pro Gly Leu
225             230             235             240
Val Ala Lys Pro Phe Glu Lys Val Thr Tyr Arg Trp Thr Val Pro Pro
          245             250             255
His Ala Gly Pro Thr Ala Gln Asp Pro Ala Cys Leu Thr Trp Met Tyr
          260             265             270

```

184/271

Phe Ser Ala Ala Asp Pro Ile Arg Asp Thr Asn Ser Gly Leu Val Gly
 275 280 285
 Pro Leu Leu Val Cys Arg Ala Gly Ala Leu Gly Ala Asp Gly Lys Gln
 290 295 300
 Lys Gly Val Asp Lys Glu Phe Phe Leu Leu Phe Thr Val Leu Asp Glu
 305 310 315 320
 Asn Lys Ser Trp Tyr Ser Asn Ala Asn Gln Ala Ala Ala Met Leu Asp
 325 330 335
 Phe Arg Leu Leu Ser Glu Asp Ile Glu Gly Phe Gln Asp Ser Asn Arg
 340 345 350
 Met His Ala Ile Asn Gly Phe Leu Phe Ser Asn Leu Pro Arg Leu Asp
 355 360 365
 Met Cys Lys Gly Asp Thr Val Ala Trp His Leu Leu Gly Leu Gly Thr
 370 375 380
 Glu Thr Asp Val His Gly Val Met Phe Gln Gly Asn Thr Val Gln Leu
 385 390 395 400
 Gln Gly Met Arg Lys Gly Ala Ala Met Leu Phe Pro His Thr Phe Val
 405 410 415
 Met Ala Ile Met Gln Pro Asp Asn Leu Gly Thr Phe Glu Ile Tyr Cys
 420 425 430
 Gln Ala Gly Ser His Arg Glu Ala Gly Met Arg Ala Ile Tyr Asn Val
 435 440 445
 Ser Gln Cys Pro Gly His Gln Ala Thr Pro Arg Gln Arg Tyr Gln Ala
 450 455 460
 Ala Arg Ile Tyr Tyr Ile Met Ala Glu Glu Val Glu Trp Asp Tyr Cys
 465 470 475 480
 Pro Asp Arg Ser Trp Glu Arg Glu Trp His Asn Gln Ser Glu Lys Asp
 485 490 495
 Ser Tyr Gly Tyr Ile Phe Leu Ser Asn Lys Asp Gly Leu Leu Gly Ser
 500 505 510
 Arg Tyr Lys Lys Ala Val Phe Arg Glu Tyr Thr Asp Gly Thr Phe Arg
 515 520 525
 Ile Pro Arg Pro Arg Thr Gly Pro Glu Glu His Leu Gly Ile Leu Gly
 530 535 540
 Pro Leu Ile Lys Gly Glu Val Gly Asp Ile Leu Thr Val Val Phe Lys
 545 550 555 560
 Asn Asn Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Val His Ala His Gly Val Leu Glu

565										570					575				
Ser	Thr	Thr	Val	Trp	Pro	Leu	Ala	Ala	Glu	Pro	Gly	Glu	Val	Val	Thr				
580					585					590									
Tyr	Gln	Trp	Asn	Ile	Pro	Glu	Arg	Ser	Gly	Pro	Gly	Pro	Asn	Asp	Ser				
595					600					605									
Ala	Cys	Val	Ser	Trp	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Ala	Val	Asp	Pro	Ile	Lys	Asp				
610					615					620									
Met	Tyr	Ser	Gly	Leu	Val	Gly	Pro	Leu	Ala	Ile	Cys	Gln	Lys	Gly	Ile				
625					630					635					640				
Leu	Glu	Pro	His	Gly	Gly	Arg	Ser	Asp	Met	Asp	Arg	Glu	Phe	Ala	Leu				
645					650					655									
Leu	Phe	Leu	Ile	Phe	Asp	Glu	Asn	Lys	Ser	Trp	Tyr	Leu	Glu	Glu	Asn				
660					665					670									
Val	Ala	Thr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Pro	Gly	Ser	Ile	Asn	Leu	Gln	Asp				
675					680					685									
Glu	Thr	Phe	Leu	Glu	Ser	Asn	Lys	Met	His	Ala	Ile	Asn	Gly	Lys	Leu				
690					695					700									
Tyr	Ala	Asn	Leu	Arg	Gly	Leu	Thr	Met	Tyr	Gln	Gly	Glu	Arg	Val	Ala				
705					710					715					720				
Trp	Tyr	Met	Leu	Ala	Met	Gly	Gln	Asp	Val	Asp	Leu	His	Thr	Ile	His				
725					730					735									
Phe	His	Ala	Glu	Ser	Phe	Leu	Tyr	Arg	Asn	Gly	Glu	Asn	Tyr	Arg	Ala				
740					745					750									
Asp	Val	Val	Asp	Leu	Phe	Pro	Gly	Thr	Phe	Glu	Val	Val	Glu	Met	Val				
755					760					765									
Ala	Ser	Asn	Pro	Gly	Thr	Trp	Leu	Met	His	Cys	His	Val	Thr	Asp	His				
770					775					780									
Val	His	Ala	Gly	Met	Glu	Thr	Leu	Phe	Thr	Val	Phe	Ser	Arg	Thr	Glu				
785					790					795					800				
His	Leu	Ser	Pro	Leu	Thr	Val	Ile	Thr	Lys	Glu	Thr	Glu	Lys	Ala	Val				
805					810					815									
Pro	Pro	Arg	Asp	Ile	Glu	Glu	Gly	Asn	Val	Lys	Met	Leu	Gly	Met	Gln				
820					825					830									
Ile	Pro	Ile	Lys	Asn	Val	Glu	Met	Leu	Ala	Ser	Val	Leu	Val	Ala	Ile				
835					840					845									
Ser	Val	Thr	Leu	Leu	Leu	Val	Val	Leu	Ala	Leu	Gly	Gly	Val	Val	Trp				
850					855					860									

186/271

Tyr Gln His Arg Gln Arg Lys Leu Arg Arg Asn Arg Arg Ser Ile Leu
 865 870 875 880

Asp Asp Ser Phe Lys Leu Leu Ser Phe Lys Gln
 885 890

<210> 99

<211> 292

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 99

Met Leu Gly Ala Trp Ala Val Glu Gly Thr Ala Val Ala Leu Leu Arg
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ile Arg Gly Pro Gly Leu Gly
 20 25 30

Val Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Leu Pro Glu Ser Val
 35 40 45

Ile Trp Ala Val Asn Ala Gly Gly Glu Ala His Val Asp Val His Gly
 50 55 60

Ile His Phe Arg Lys Asp Pro Leu Glu Gly Arg Val Gly Arg Ala Ser
 65 70 75 80

Asp Tyr Gly Met Lys Leu Pro Ile Leu Arg Ser Asn Pro Glu Asp Gln
 85 90 95

Ile Leu Tyr Gln Thr Glu Arg Tyr Asn Glu Glu Thr Phe Gly Tyr Glu
 100 105 110

Val Pro Ile Lys Glu Glu Gly Asp Tyr Val Leu Val Leu Lys Phe Ala
 115 120 125

Glu Val Tyr Phe Ala Gln Ser Gln Gln Lys Val Phe Asp Val Arg Leu
 130 135 140

Asn Gly His Val Val Val Lys Asp Leu Asp Ile Phe Asp Arg Val Gly
 145 150 155 160

His Ser Thr Ala His Asp Glu Ile Ile Pro Met Ser Ile Arg Lys Gly
 165 170 175

Lys Leu Ser Val Gln Gly Glu Val Ser Thr Phe Thr Gly Lys Leu Tyr
 180 185 190

Ile Glu Phe Val Lys Gly Tyr Tyr Asp Asn Pro Lys Val Cys Ala Leu
 195 200 205

Tyr Ile Met Ala Gly Thr Val Asp Asp Val Pro Lys Leu Gln Pro His
 210 215 220

187/271

Pro Gly Leu Glu Lys Lys Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Asp
 225 230 235 240
 Glu Gly Ser Asn Leu Lys Lys Gln Thr Asn Lys Asn Arg Val Gln Ser
 245 250 255
 Gly Pro Arg Thr Pro Asn Pro Tyr Ala Ser Asp Asn Ser Ser Leu Met
 260 265 270
 Phe Pro Ile Leu Val Ala Phe Gly Val Phe Ile Pro Thr Leu Phe Cys
 275 280 285

Leu Cys Arg Leu

290

<210> 100

<211> 963

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 100

Met Leu His Phe His Leu Leu Lys Phe Lys Thr Arg Val Ile Phe Ser
 1 5 10 15
 Ala Val Ile Ile Met Val Thr Gly Leu Cys Leu Phe Leu Leu Ser Leu
 20 25 30
 Pro His Leu His Gly Val Phe Glu Gln Val Pro Ala Pro Trp Trp Thr
 35 40 45
 Ser Leu Cys Pro Trp Pro Ile Met Glu Ala Ala Ala Phe Gln Ser Gly
 50 55 60
 Ser Leu Tyr Pro Val Ala Ser Phe Leu Ala Ala Pro Met Ser Glu Leu
 65 70 75 80
 Val Pro Asp Leu Ser Phe Gln Val Asp Leu His Thr Gly Leu Ser Glu
 85 90 95
 Phe Ser Val Thr Gln Arg Arg Leu Ala His Gly Trp Asn Glu Phe Val
 100 105 110
 Ala Asp Asn Ser Glu Pro Val Trp Lys Lys Tyr Leu Asp Gln Phe Lys
 115 120 125
 Asn Pro Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly Ser Ala Leu Val Ser Val Leu
 130 135 140
 Thr Lys Glu Tyr Glu Asp Ala Val Ser Ile Ala Thr Ala Val Leu Val
 145 150 155 160
 Val Val Thr Val Ala Phe Ile Gln Glu Tyr Arg Ser Glu Lys Ser Leu
 165 170 175

188/271

Glu Glu Leu Thr Lys Leu Val Pro Pro Glu Cys Asn Cys Leu Arg Glu
 180 185 190
 Gly Lys Leu Gln His Leu Leu Ala Arg Glu Leu Val Pro Gly Asp Val
 195 200 205
 Val Ser Leu Ser Ile Gly Asp Arg Ile Pro Ala Asp Ile Arg Leu Thr
 210 215 220
 Glu Val Thr Asp Leu Leu Val Asp Glu Ser Ser Phe Thr Gly Glu Ala
 225 230 235 240
 Glu Pro Cys Ser Lys Thr Asp Ser Pro Leu Thr Gly Gly Gly Asp Leu
 245 250 255
 Thr Thr Leu Ser Asn Ile Val Phe Met Gly Thr Leu Val Gln Tyr Gly
 260 265 270
 Arg Gly Gln Gly Val Val Ile Gly Thr Gly Glu Ser Ser Gln Phe Gly
 275 280 285
 Glu Val Phe Lys Met Met Gln Ala Glu Glu Thr Pro Lys Thr Pro Leu
 290 295 300
 Gln Lys Ser Met Asp Arg Leu Gly Lys Gln Leu Thr Leu Phe Ser Phe
 305 310 315 320
 Gly Ile Ile Gly Leu Ile Met Leu Ile Gly Trp Ser Gln Gly Lys Gln
 325 330 335
 Leu Leu Ser Met Phe Thr Ile Gly Val Ser Leu Ala Val Ala Ala Ile
 340 345 350
 Pro Glu Gly Leu Pro Ile Val Val Met Val Thr Leu Val Leu Gly Val
 355 360 365
 Leu Arg Met Ala Lys Lys Arg Val Ile Val Lys Lys Leu Pro Ile Val
 370 375 380
 Glu Thr Leu Gly Cys Cys Ser Val Leu Cys Ser Asp Lys Thr Gly Thr
 385 390 395 400
 Leu Thr Ala Asn Glu Met Thr Val Thr Gln Leu Val Thr Ser Asp Gly
 405 410 415
 Leu Arg Ala Glu Val Ser Gly Val Gly Tyr Asp Gly Gln Gly Thr Val
 420 425 430
 Cys Leu Leu Pro Ser Lys Glu Val Ile Lys Glu Phe Ser Asn Val Ser
 435 440 445
 Val Gly Lys Leu Val Glu Ala Gly Cys Val Ala Asn Asn Ala Val Ile
 450 455 460
 Arg Lys Asn Ala Val Met Gly Gln Pro Thr Glu Gly Ala Leu Met Ala

189/271

465	470	475	480
Leu Ala Met Lys Met Asp Leu Ser Asp Ile Lys Asn Ser Tyr Ile Arg			
	485	490	495
Lys Lys Glu Ile Pro Phe Ser Ser Glu Gln Lys Trp Met Ala Val Lys			
	500	505	510
Cys Ser Leu Lys Thr Glu Asp Gln Glu Asp Ile Tyr Phe Met Lys Gly			
	515	520	525
Ala Leu Glu Glu Val Ile Arg Tyr Cys Thr Met Tyr Asn Asn Gly Gly			
	530	535	540
Ile Pro Leu Pro Leu Thr Pro Gln Gln Arg Ser Phe Cys Leu Gln Glu			
545	550	555	560
Glu Lys Arg Met Gly Ser Leu Gly Leu Arg Val Leu Ala Leu Ala Ser			
	565	570	575
Gly Pro Glu Leu Gly Arg Leu Thr Phe Leu Gly Leu Val Gly Ile Ile			
	580	585	590
Asp Pro Pro Arg Val Gly Val Lys Glu Ala Val Gln Val Leu Ser Glu			
	595	600	605
Ser Gly Val Ser Val Lys Met Ile Thr Gly Asp Ala Leu Glu Thr Ala			
	610	615	620
Leu Ala Ile Gly Arg Asn Ile Gly Leu Cys Asn Gly Lys Leu Gln Ala			
625	630	635	640
Met Ser Gly Glu Glu Val Asp Ser Val Glu Lys Gly Glu Leu Ala Asp			
	645	650	655
Arg Val Gly Lys Val Ser Val Phe Phe Arg Thr Ser Pro Lys His Lys			
	660	665	670
Leu Lys Ile Ile Lys Ala Leu Gln Glu Ser Gly Ala Ile Val Ala Met			
	675	680	685
Thr Gly Asp Gly Val Asn Asp Ala Val Ala Leu Lys Ser Ala Asp Ile			
	690	695	700
Gly Ile Ala Met Gly Gln Thr Gly Thr Asp Val Ser Lys Glu Ala Ala			
705	710	715	720
Asn Met Ile Leu Val Asp Asp Asp Phe Ser Ala Ile Met Asn Ala Val			
	725	730	735
Glu Glu Gly Lys Gly Ile Phe Tyr Asn Ile Lys Asn Phe Val Arg Phe			
	740	745	750
Gln Leu Ser Thr Ser Ile Ser Ala Leu Ser Leu Ile Thr Leu Ser Thr			
	755	760	765

190/271

Val Phe Asn Leu Pro Ser Pro Leu Asn Ala Met Gln Ile Leu Trp Ile
 770 775 780
 Asn Ile Ile Met Asp Gly Pro Pro Ala Gln Ser Leu Gly Val Glu Pro
 785 790 795 800
 Val Asp Lys Asp Ala Phe Arg Gln Pro Pro Arg Ser Val Arg Asp Thr
 805 810 815
 Ile Leu Ser Arg Ala Leu Ile Leu Lys Ile Leu Met Ser Ala Ala Ile
 820 825 830
 Ile Ile Ser Gly Thr Leu Phe Ile Phe Trp Lys Glu Met Pro Glu Asp
 835 840 845
 Arg Ala Ser Thr Pro Arg Thr Thr Thr Met Thr Phe Thr Cys Phe Val
 850 855 860
 Phe Phe Asp Leu Phe Asn Ala Leu Thr Cys Arg Ser Gln Thr Lys Leu
 865 870 875 880
 Ile Phe Glu Ile Gly Phe Leu Arg Asn His Met Phe Leu Tyr Ser Val
 885 890 895
 Leu Gly Ser Ile Leu Gly Gln Leu Ala Val Ile Tyr Ile Pro Pro Leu
 900 905 910
 Gln Arg Val Phe Gln Thr Glu Asn Leu Gly Ala Leu Asp Leu Leu Phe
 915 920 925
 Leu Thr Gly Leu Ala Ser Ser Val Phe Ile Leu Ser Glu Leu Leu Lys
 930 935 940
 Leu Cys Glu Lys Tyr Cys Cys Ser Pro Lys Arg Val Gln Met His Pro
 945 950 955 960
 Glu Asp Val

<210> 101

<211> 335

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 101

Met Val Arg Arg Asp Arg Leu Arg Arg Met Arg Glu Trp Trp Val Gln
 1 5 10 15
 Val Gly Leu Leu Ala Val Pro Leu Leu Ala Ala Tyr Leu His Ile Pro
 20 25 30
 Pro Pro Gln Leu Ser Pro Ala Leu His Ser Trp Lys Ser Ser Gly Lys
 35 40 45

191/271

Phe Phe Thr Tyr Lys Gly Leu Arg Ile Phe Tyr Gln Asp Ser Val Gly
 50 55 60
 Val Val Gly Ser Pro Glu Ile Val Val Leu Leu His Gly Phe Pro Thr
 65 70 75 80
 Ser Ser Tyr Asp Trp Tyr Lys Ile Trp Glu Gly Leu Thr Leu Arg Phe
 85 90 95
 His Arg Val Ile Ala Leu Asp Phe Leu Gly Phe Gly Phe Ser Asp Lys
 100 105 110
 Pro Arg Pro His His Tyr Ser Ile Phe Glu Gln Ala Ser Ile Val Glu
 115 120 125
 Ala Leu Leu Arg His Leu Gly Leu Gln Asn Arg Arg Ile Asn Leu Leu
 130 135 140
 Ser His Asp Tyr Gly Asp Ile Val Ala Gln Glu Leu Leu Tyr Arg Tyr
 145 150 155 160
 Lys Gln Asn Arg Ser Gly Arg Leu Thr Ile Lys Ser Leu Cys Leu Ser
 165 170 175
 Asn Gly Gly Ile Phe Pro Glu Thr His Arg Pro Leu Leu Leu Gln Lys
 180 185 190
 Leu Leu Lys Asp Gly Gly Val Leu Ser Pro Ile Leu Thr Arg Leu Met
 195 200 205
 Asn Phe Phe Val Phe Ser Arg Gly Leu Thr Pro Val Phe Gly Pro Tyr
 210 215 220
 Thr Arg Pro Ser Glu Ser Glu Leu Trp Asp Met Trp Ala Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 Asn Asn Asp Gly Asn Leu Val Ile Asp Ser Leu Leu Gln Tyr Ile Asn
 245 250 255
 Gln Arg Lys Lys Phe Arg Arg Arg Trp Val Gly Ala Leu Ala Ser Val
 260 265 270
 Thr Ile Pro Ile His Phe Ile Tyr Gly Pro Leu Asp Pro Val Asn Pro
 275 280 285
 Tyr Pro Glu Phe Leu Glu Leu Tyr Arg Lys Thr Leu Pro Arg Ser Thr
 290 295 300
 Val Ser Ile Leu Asp Asp His Ile Ser His Tyr Pro Gln Leu Glu Asp
 305 310 315 320
 Pro Met Gly Phe Leu Asn Ala Tyr Met Gly Phe Ile Asn Ser Phe
 325 330 335

192/271

<211> 992

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 102

Met Gly Ala Ala Gly Arg Gln Asp Phe Leu Phe Lys Ala Met Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ser Trp Leu Thr Leu Thr Cys Phe Pro Gly Ala Thr Ser Thr Val

20 25 30

Ala Ala Gly Cys Pro Asp Gln Ser Pro Glu Leu Gln Pro Trp Asn Pro

35 40 45

Gly His Asp Gln Asp His His Val His Ile Gly Gln Gly Lys Thr Leu

50 55 60

Leu Leu Thr Ser Ser Ala Thr Val Tyr Ser Ile His Ile Ser Glu Gly

65 70 75 80

Gly Lys Leu Val Ile Lys Asp His Asp Glu Pro Ile Val Leu Arg Thr

85 90 95

Arg His Ile Leu Ile Asp-Asn Gly Gly Glu Leu His Ala Gly Ser Ala

100 105 110

Leu Cys Pro Phe Gln Gly Asn Phe Thr Ile Ile Leu Tyr Gly Arg Ala

115 120 125

Asp Glu Gly Ile Gln Pro Asp Pro Tyr Tyr Gly Leu Lys Tyr Ile Gly

130 135 140

Val Gly Lys Gly Gly Ala Leu Glu Leu His Gly Gln Lys Lys Leu Ser

145 150 155 160

Trp Thr Phe Leu Asn Lys Thr Leu His Pro Gly Gly Met Ala Glu Gly

165 170 175

Gly Tyr Phe Phe Glu Arg Ser Trp Gly His Arg Gly Val Ile Val His

180 185 190

Val Ile Asp Pro Lys Ser Gly Thr Val Ile His Ser Asp Arg Phe Asp

195 200 205

Thr Tyr Arg Ser Lys Lys Glu Ser Glu Arg Leu Val Gln Tyr Leu Asn

210 215 220

Ala Val Pro Asp Gly Arg Ile Leu Ser Val Ala Val Asn Asp Glu Gly

225 230 235 240

Ser Arg Asn Leu Asp Asp Met Ala Arg Lys Ala Met Thr Lys Leu Gly

245 250 255

Ser Lys His Phe Leu His Leu Gly Phe Arg His Pro Trp Ser Phe Leu

193/271

260	265	270
Thr Val Lys Gly Asn Pro Ser Ser Ser Val Glu Asp His Ile Glu Tyr		
275	280	285
His Gly His Arg Gly Ser Ala Ala Ala Arg Val Phe Lys Leu Phe Gln		
290	295	300
Thr Glu His Gly Glu Tyr Phe Asn Val Ser Leu Ser Ser Glu Trp Val		
305	310	315
Gln Asp Val Glu Trp Thr Glu Trp Phe Asp His Asp Lys Val Ser Gln		
325	330	335
Thr Lys Gly Gly Glu Lys Ile Ser Asp Leu Trp Lys Ala His Pro Gly		
340	345	350
Lys Ile Cys Asn Arg Pro Ile Asp Ile Gln Ala Thr Thr Met Asp Gly		
355	360	365
Val Asn Leu Ser Thr Glu Val Val Tyr Lys Lys Gly Gln Asp Tyr Arg		
370	375	380
Phe Ala Cys Tyr Asp Arg Gly Arg Ala Cys Arg Ser Tyr Arg Val Arg		
385	390	395
Phe Leu Cys Gly Lys Pro Val Arg Pro Lys Leu Thr Val Thr Ile Asp		
405	410	415
Thr Asn Val Asn Ser Thr Ile Leu Asn Leu Glu Asp Asn Val Gln Ser		
420	425	430
Trp Lys Pro Gly Asp Thr Leu Val Ile Ala Ser Thr Asp Tyr Ser Met		
435	440	445
Tyr Gln Ala Glu Glu Phe Gln Val Leu Pro Cys Arg Ser Cys Ala Pro		
450	455	460
Asn Gln Val Lys Val Ala Gly Lys Pro Met Tyr Leu His Ile Gly Glu		
465	470	475
Glu Ile Asp Gly Val Asp Met Arg Ala Glu Val Gly Leu Leu Ser Arg		
485	490	495
Asn Ile Ile Val Met Gly Glu Met Glu Asp Lys Cys Tyr Pro Tyr Arg		
500	505	510
Asn His Ile Cys Asn Phe Phe Asp Phe Asp Thr Phe Gly Gly His Ile		
515	520	525
Lys Phe Ala Leu Gly Phe Lys Ala Ala His Leu Glu Gly Thr Glu Leu		
530	535	540
Lys His Met Gly Gln Gln Leu Val Gly Gln Tyr Pro Ile His Phe His		
545	550	555
		560

194/271

Leu Ala Gly Asp Val Asp Glu Arg Gly Gly Tyr Asp Pro Pro Thr Tyr
 565 570 575
 Ile Arg Asp Leu Ser Ile His His Thr Phe Ser Arg Cys Val Thr Val
 580 585 590
 His Gly Ser Asn Gly Leu Leu Ile Lys Asp Val Val Gly Tyr Asn Ser
 595 600 605
 Leu Gly His Cys Phe Phe Thr Glu Asp Gly Pro Glu Glu Arg Asn Thr
 610 615 620
 Phe Asp His Cys Leu Gly Leu Leu Val Lys Ser Gly Thr Leu Leu Pro
 625 630 635 640
 Ser Asp Arg Asp Ser Lys Met Cys Lys Met Ile Thr Glu Asp Ser Tyr
 645 650 655
 Pro Gly Tyr Ile Pro Lys Pro Arg Gln Asp Cys Asn Ala Val Ser Thr
 660 665 670
 Phe Trp Met Ala Asn Pro Asn Asn Asn Leu Ile Asn Cys Ala Ala Ala
 675 680 685
 Gly Ser Glu Glu Thr Gly Phe Trp Phe Ile Phe His His Val Pro Thr
 690 695 700
 Gly Pro Ser Val Gly Met Tyr Ser Pro Gly Tyr Ser Glu His Ile Pro
 705 710 715 720
 Leu Gly Lys Phe Tyr Asn Asn Arg Ala His Ser Asn Tyr Arg Ala Gly
 725 730 735
 Met Ile Ile Asp Asn Gly Val Lys Thr Thr Glu Ala Ser Ala Lys Asp
 740 745 750
 Lys Arg Pro Phe Leu Ser Ile Ile Ser Ala Arg Tyr Ser Pro His Gln
 755 760 765
 Asp Ala Asp Pro Leu Lys Pro Arg Glu Pro Ala Ile Ile Arg His Phe
 770 775 780
 Ile Ala Tyr Lys Asn Gln Asp His Gly Ala Trp Leu Arg Gly Gly Asp
 785 790 795 800
 Val Trp Leu Asp Ser Cys Arg Phe Ala Asp Asn Gly Ile Gly Leu Thr
 805 810 815
 Leu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Pro Tyr Asp Asp Gly Ser Lys Gln Glu
 820 825 830
 Ile Lys Asn Ser Leu Phe Val Gly Glu Ser Gly Asn Val Gly Thr Glu
 835 840 845
 Met Met Asp Asn Arg Ile Trp Gly Pro Gly Gly Leu Asp His Ser Gly

195/271

850	855	860
Arg Thr Leu Pro Ile Gly Gln Asn Phe Pro Ile Arg Gly Ile Gln Leu		
865	870	875
Tyr Asp Gly Pro Ile Asn Ile Gln Asn Cys Thr Phe Arg Lys Phe Val		
885	890	895
Ala Leu Glu Gly Arg His Thr Ser Ala Leu Ala Phe Arg Leu Asn Asn		
900	905	910
Ala Trp Gln Ser Cys Pro His Asn Asn Val Thr Gly Ile Ala Phe Glu		
915	920	925
Asp Val Pro Ile Thr Ser Arg Val Phe Phe Gly Glu Pro Gly Pro Trp		
930	935	940
Phe Asn Gln Leu Asp Met Asp Gly Asp Lys Thr Ser Val Phe His Asp		
945	950	955
Val Asp Gly Ser Val Ser Glu Tyr Pro Gly Ser Tyr Leu Thr Lys Asn		
965	970	975
Asp Asn Trp His Ser Leu Ala Ser Lys Ala Ala Ser Gly Pro Ser Gly		
980	985	990

<210> 103

<211> 296

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 103

Met Glu His Leu Lys Ala Phe Asp Asp Glu Ile Asn Ala Phe Leu Asp		
1	5	10
Asn Met Phe Gly Pro Arg Asp Ser Arg Val Arg Gly Trp Phe Thr Leu		
20	25	30
Asp Ser Tyr Leu Pro Thr Phe Phe Leu Thr Val Met Tyr Leu Leu Ser		
35	40	45
Ile Trp Leu Gly Asn Lys Tyr Met Lys Asn Arg Pro Ala Leu Ser Leu		
50	55	60
Arg Gly Ile Leu Thr Leu Tyr Asn Leu Gly Ile Thr Leu Leu Ser Ala		
65	70	75
Tyr Met Leu Ala Glu Leu Ile Leu Ser Thr Trp Glu Gly Gly Tyr Asn		
85	90	95
Leu Gln Cys Gln Asp Leu Thr Ser Ala Gly Glu Ala Asp Ile Arg Val		
100	105	110
Ala Lys Val Leu Trp Trp Tyr Tyr Phe Ser Lys Ser Val Glu Phe Leu		

196/271

115 120 125
 Asp Thr Ile Phe Phe Val Leu Arg Lys Lys Thr Ser Gln Ile Thr Phe
 130 135 140
 Leu His Val Tyr His His Ala Ser Met Phe Asn Ile Trp Trp Cys Val
 145 150 155 160
 Leu Asn Trp Ile Pro Cys Gly Gln Ser Phe Phe Gly Pro Thr Leu Asn
 165 170 175
 Ser Phe Val His Ile Leu Met Tyr Ser Tyr Tyr Gly Leu Ser Val Phe
 180 185 190
 Pro Ser Met His Lys Tyr Leu Trp Trp Lys Lys Tyr Leu Thr Gln Ala
 195 200 205
 Gln Leu Val Gln Phe Val Leu Thr Ile Thr His Thr Met Ser Ala Val
 210 215 220
 Val Lys Pro Cys Gly Phe Pro Phe Gly Cys Leu Ile Phe Gln Ser Ser
 225 230 235 240
 Tyr Met Leu Thr Leu Val Ile Leu Phe Leu Asn Phe Tyr Val Gln Thr
 245 250 255
 Tyr Arg Lys Lys Pro Met Lys Lys Asp Met Gln Glu Pro Pro Ala Gly
 260 265 270
 Lys Glu Val Lys Asn Gly Phe Ser Lys Ala Tyr Phe Thr Ala Ala Asn
 275 280 285
 Gly Val Met Asn Lys Lys Ala Gln
 290 295

<210> 104

<211> 1612

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 104

Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu
 1 5 10 15
 Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val
 20 25 30
 Glu His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu
 35 40 45
 Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys
 50 55 60
 Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg

197/271

65		70		75		80									
Met	Leu	Leu	Pro	Ser	Gly	Ser	Leu	Phe	Phe	Leu	Arg	Ile	Val	His	Gly
				85					90					95	
Arg	Lys	Ser	Arg	Pro	Asp	Glu	Gly	Val	Tyr	Val	Cys	Val	Ala	Arg	Asn
				100				105					110		
Tyr	Leu	Gly	Glu	Ala	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Ile
				115				120					125		
Leu	Arg	Asp	Asp	Phe	Arg	Gln	Asn	Pro	Ser	Asp	Val	Met	Val	Ala	Val
				130				135					140		
Gly	Glu	Pro	Ala	Val	Met	Glu	Cys	Gln	Pro	Pro	Arg	Gly	His	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Thr	Ile	Ser	Trp	Lys	Lys	Asp	Gly	Ser	Pro	Leu	Asp	Asp	Lys	Asp
				165						170				175	
Glu	Arg	Ile	Thr	Ile	Arg	Gly	Gly	Lys	Leu	Met	Ile	Thr	Tyr	Thr	Arg
				180				185					190		
Lys	Ser	Asp	Ala	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Val	Gly	Thr	Asn	Met	Val	Gly
				195				200					205		
Glu	Arg	Glu	Ser	Glu	Val	Ala	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Arg	Pro	Ser
				210				215					220		
Phe	Val	Lys	Arg	Pro	Ser	Asn	Leu	Ala	Val	Thr	Val	Asp	Asp	Ser	Ala
225					230					235				240	
Glu	Phe	Lys	Cys	Glu	Ala	Arg	Gly	Asp	Pro	Val	Pro	Thr	Val	Arg	Trp
				245						250				255	
Arg	Lys	Asp	Asp	Gly	Glu	Leu	Pro	Lys	Ser	Arg	Tyr	Glu	Ile	Arg	Asp
				260				265					270		
Asp	His	Thr	Leu	Lys	Ile	Arg	Lys	Val	Thr	Ala	Gly	Asp	Met	Gly	Ser
				275				280					285		
Tyr	Thr	Cys	Val	Ala	Glu	Asn	Met	Val	Gly	Lys	Ala	Glu	Ala	Ser	Ala
				290				295					300		
Thr	Leu	Thr	Val	Gln	Glu	Pro	Pro	His	Phe	Val	Val	Lys	Pro	Arg	Asp
305					310					315				320	
Gln	Val	Val	Ala	Leu	Gly	Arg	Thr	Val	Thr	Phe	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr
				325						330				335	
Gly	Asn	Pro	Gln	Pro	Ala	Ile	Phe	Trp	Arg	Arg	Glu	Gly	Ser	Gln	Asn
				340				345					350		
Leu	Leu	Phe	Ser	Tyr	Gln	Pro	Pro	Gln	Ser	Ser	Ser	Arg	Phe	Ser	Val
				355				360					365		

198/271

Ser Gln Thr Gly Asp Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Arg Ser Asp Val
 370 375 380
 Gly Tyr Tyr Ile Cys Gln Thr Leu Asn Val Ala Gly Ser Ile Ile Thr
 385 390 395 400
 Lys Ala Tyr Leu Glu Val Thr Asp Val Ile Ala Asp Arg Pro Pro Pro
 405 410 415
 Val Ile Arg Gln Gly Pro Val Asn Gln Thr Val Ala Val Asp Gly Thr
 420 425 430
 Phe Val Leu Ser Cys Val Ala Thr Gly Ser Pro Val Pro Thr Ile Leu
 435 440 445
 Trp Arg Lys Asp Gly Val Leu Val Ser Thr Gln Asp Ser Arg Ile Lys
 450 455 460
 Gln Leu Glu Asn Gly Val Leu Gln Ile Arg Tyr Ala Lys Leu Gly Asp
 465 470 475 480
 Thr Gly Arg Tyr Thr Cys Ile Ala Ser Thr Pro Ser Gly Glu Ala Thr
 485 490 495
 Trp Ser Ala Tyr Ile Glu Val Gln Glu Phe Gly Val Pro Val Gln Pro
 500 505 510
 Pro Arg Pro Thr Asp Pro Asn Leu Ile Pro Ser Ala Pro Ser Lys Pro
 515 520 525
 Glu Val Thr Asp Val Ser Arg Asn Thr Val Thr Leu Ser Trp Gln Pro
 530 535 540
 Asn Leu Asn Ser Gly Ala Thr Pro Thr Ser Tyr Ile Ile Glu Ala Phe
 545 550 555 560
 Ser His Ala Ser Gly Ser Ser Trp Gln Thr Val Ala Glu Asn Val Lys
 565 570 575
 Thr Glu Thr Ser Ala Ile Lys Gly Leu Lys Pro Asn Ala Ile Tyr Leu
 580 585 590
 Phe Leu Val Arg Ala Ala Asn Ala Tyr Gly Ile Ser Asp Pro Ser Gln
 595 600 605
 Ile Ser Asp Pro Val Lys Thr Gln Asp Val Leu Pro Thr Ser Gln Gly
 610 615 620
 Val Asp His Lys Gln Val Gln Arg Glu Leu Gly Asn Ala Val Leu His
 625 630 635 640
 Leu His Asn Pro Thr Val Leu Ser Ser Ser Ser Ile Glu Val His Trp
 645 650 655
 Thr Val Asp Gln Gln Ser Gln Tyr Ile Gln Gly Tyr Lys Ile Leu Tyr

199/271

660	665	670
Arg Pro Ser Gly Ala Asn His	Gly Glu Ser Asp Trp Leu Val Phe Glu	
675	680	685
Val Arg Thr Pro Ala Lys Asn	Ser Val Val Ile Pro Asp Leu Arg Lys	
690	695	700
Gly Val Asn Tyr Glu Ile Lys	Ala Arg Pro Phe Phe Asn Glu Phe Gln	
705	710	715
Gly Ala Asp Ser Glu Ile Lys	Phe Ala Lys Thr Leu Glu Glu Ala Pro	
725	730	735
Ser Ala Pro Pro Gln Gly Val	Thr Val Ser Lys Asn Asp Gly Asn Gly	
740	745	750
Thr Ala Ile Leu Val Ser Trp	Gln Pro Pro Pro Glu Asp Thr Gln Asn	
755	760	765
Gly Met Val Gln Glu Tyr Lys	Val Trp Cys Leu Gly Asn Glu Thr Arg	
770	775	780
Tyr His Ile Asn Lys Thr Val	Asp Gly Ser Thr Phe Ser Val Val Ile	
785	790	795
Pro Phe Leu Val Pro Gly Ile	Arg Tyr Ser Val Glu Val Ala Ala Ser	
805	810	815
Thr Gly Ala Gly Ser Gly Val	Lys Ser Glu Pro Gln Phe Ile Gln Leu	
820	825	830
Asp Ala His Gly Asn Pro Val	Ser Pro Glu Asp Gln Val Ser Leu Ala	
835	840	845
Gln Gln Ile Ser Asp Val Val	Lys Gln Pro Ala Phe Ile Ala Gly Ile	
850	855	860
Gly Ala Ala Cys Trp Ile Ile	Leu Met Val Phe Ser Ile Trp Leu Tyr	
865	870	875
Arg His Arg Lys Lys Arg Asn	Gly Leu Thr Ser Thr Tyr Ala Gly Ile	
885	890	895
Arg Lys Val Pro Ser Phe Thr	Phe Thr Pro Thr Val Thr Tyr Gln Arg	
900	905	910
Gly Gly Glu Ala Val Ser Ser	Gly Gly Arg Pro Gly Leu Leu Asn Ile	
915	920	925
Ser Glu Pro Ala Ala Gln Pro	Trp Leu Ala Asp Thr Trp Pro Asn Thr	
930	935	940
Gly Asn Asn His Asn Asp Cys	Ser Ile Ser Cys Cys Thr Ala Gly Asn	
945	950	955
		960

200/271

Gly Asn Ser Asp Ser Asn Leu Thr Thr Tyr Ser Arg Pro Ala Asp Cys
 965 970 975
 Ile Ala Asn Tyr Asn Asn Gln Leu Asp Asn Lys Gln Thr Asn Leu Met
 980 985 990
 Leu Pro Glu Ser Thr Val Tyr Gly Asp Val Asp Leu Ser Asn Lys Ile
 995 1000 1005
 Asn Glu Met Lys Thr Phe Asn Ser Pro Asn Leu Lys Asp Gly Arg
 1010 1015 1020
 Phe Val Asn Pro Ser Gly Gln Pro Thr Pro Tyr Ala Thr Thr Gln
 1025 1030 1035
 Leu Ile Gln Ser Asn Leu Ser Asn Asn Met Asn Asn Gly Ser Gly
 1040 1045 1050
 Asp Ser Gly Glu Lys His Trp Lys Pro Leu Gly Gln Gln Lys Gln
 1055 1060 1065
 Glu Val Ala Pro Val Gln Tyr Asn Ile Val Glu Gln Asn Lys Leu
 1070 1075 1080
 Asn Lys Asp Tyr Arg Ala Asn Asp Thr Val Pro Pro Thr Ile Pro
 1085 1090 1095
 Tyr Asn Gln Ser Tyr Asp Gln Asn Thr Gly Gly Ser Tyr Asn Ser
 1100 1105 1110
 Ser Asp Arg Gly Ser Ser Thr Ser Gly Ser Gln Gly His Lys Lys
 1115 1120 1125
 Gly Ala Arg Thr Pro Lys Val Pro Lys Gln Gly Gly Met Asn Trp
 1130 1135 1140
 Ala Asp Leu Leu Pro Pro Pro Pro Ala His Pro Pro Pro His Ser
 1145 1150 1155
 Asn Ser Glu Glu Tyr Asn Ile Ser Val Asp Glu Ser Tyr Asp Gln
 1160 1165 1170
 Glu Met Pro Cys Pro Val Pro Pro Ala Arg Met Tyr Leu Gln Gln
 1175 1180 1185
 Asp Glu Leu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Arg Gly Pro Thr Pro Pro
 1190 1195 1200
 Val Arg Gly Ala Ala Ser Ser Pro Ala Ala Val Ser Tyr Ser His
 1205 1210 1215
 Gln Ser Thr Ala Thr Leu Thr Pro Ser Pro Gln Glu Glu Leu Gln
 1220 1225 1230
 Pro Met Leu Gln Asp Cys Pro Glu Glu Thr Gly His Met Gln His

201/271

1235	1240	1245
Gln Pro Asp Arg Arg Arg	Gln Pro Val Ser Pro	Pro Pro Pro
1250	1255	1260
Arg Pro Ile Ser Pro Pro	His Thr Tyr Gly Tyr	Ile Ser Gly Pro
1265	1270	1275
Leu Val Ser Asp Met Asp	Thr Asp Ala Pro Glu	Glu Glu Glu Asp
1280	1285	1290
Glu Ala Asp Met Glu Val	Ala Lys Met Gln Thr	Arg Arg Leu Leu
1295	1300	1305
Leu Arg Gly Leu Glu Gln	Thr Pro Ala Ser Ser	Val Gly Asp Leu
1310	1315	1320
Glu Ser Ser Val Thr Gly	Ser Met Ile Asn Gly	Trp Gly Ser Ala
1325	1330	1335
Ser Glu Glu Asp Asn Ile	Ser Ser Gly Arg Ser	Ser Val Ser Ser
1340	1345	1350
Ser Asp Gly Ser Phe Phe	Thr Asp Ala Asp Phe	Ala Gln Ala Val
1355	1360	1365
Ala Ala Ala Ala Glu Tyr	Ala Gly Leu Lys Val	Ala Arg Arg Gln
1370	1375	1380
Met Gln Asp Ala Ala Gly	Arg Arg His Phe His	Ala Ser Gln Cys
1385	1390	1395
Pro Arg Pro Thr Ser Pro	Val Ser Thr Asp Ser	Asn Met Ser Ala
1400	1405	1410
Ala Val Met Gln Lys Thr	Arg Pro Ala Lys Lys	Leu Lys His Gln
1415	1420	1425
Pro Gly His Leu Arg Arg	Glu Thr Tyr Thr Asp	Asp Leu Pro Pro
1430	1435	1440
Pro Pro Val Pro Pro Pro	Ala Ile Lys Ser Pro	Thr Ala Gln Ser
1445	1450	1455
Lys Thr Gln Leu Glu Val	Arg Pro Val Val Val	Pro Lys Leu Pro
1460	1465	1470
Ser Met Asp Ala Arg Thr	Asp Arg Ser Ser Asp	Arg Lys Gly Ser
1475	1480	1485
Ser Tyr Lys Gly Arg Glu	Val Leu Asp Gly Arg	Gln Val Val Asp
1490	1495	1500
Met Arg Thr Asn Pro Gly	Asp Pro Arg Glu Ala	Gln Glu Gln Gln
1505	1510	1515

202/271

Asn Asp Gly Lys Gly Arg Gly Asn Lys Ala Ala Lys Arg Asp Leu
 1520 1525 1530
 Pro Pro Ala Lys Thr His Leu Ile Gln Glu Asp Ile Leu Pro Tyr
 1535 1540 1545
 Cys Arg Pro Thr Phe Pro Thr Ser Asn Asn Pro Arg Asp Pro Ser
 1550 1555 1560
 Ser Ser Ser Ser Met Ser Ser Arg Gly Ser Gly Ser Arg Gln Arg
 1565 1570 1575
 Glu Gln Ala Asn Val Gly Arg Arg Asn Ile Ala Glu Met Gln Val
 1580 1585 1590
 Leu Gly Gly Tyr Glu Arg Gly Glu Asp Asn Asn Glu Glu Leu Glu
 1595 1600 1605
 Glu Thr Glu Ser
 1610
 <210> 105
 <211> 570
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 105
 Met Ala Gly Gly Ala Arg Glu Val Leu Thr Leu Gln Leu Gly His Phe
 1 5 10 15
 Ala Gly Phe Val Gly Ala His Trp Trp Asn Gln Gln Asp Ala Ala Leu
 20 25 30
 Gly Arg Ala Thr Asp Ser Lys Glu Pro Pro Gly Glu Leu Cys Pro Asp
 35 40 45
 Val Leu Tyr Arg Thr Gly Arg Thr Leu His Gly Gln Glu Thr Tyr Thr
 50 55 60
 Pro Arg Leu Ile Leu Met Asp Leu Lys Gly Ser Leu Ser Ser Leu Lys
 65 70 75 80
 Glu Glu Gly Gly Leu Tyr Arg Asp Lys Gln Leu Asp Ala Ala Ile Ala
 85 90 95
 Trp Gln Gly Lys Leu Thr Thr His Lys Glu Glu Leu Tyr Pro Lys Asn
 100 105 110
 Pro Tyr Leu Gln Asp Phe Leu Ser Ala Glu Gly Val Leu Ser Ser Asp
 115 120 125
 Gly Val Trp Arg Val Lys Ser Ile Pro Asn Gly Lys Gly Ser Ser Pro
 130 135 140

203/271

Leu Pro Thr Ala Thr Thr Pro Lys Pro Leu Ile Pro Thr Glu Ala Ser
 145 150 155 160
 Ile Arg Val Trp Ser Asp Phe Leu Arg Val His Leu His Pro Arg Ser
 165 170 175
 Ile Cys Met Ile Gln Lys Tyr Asn His Asp Gly Glu Ala Gly Arg Leu
 180 185 190
 Glu Ala Phe Gly Gln Gly Glu Ser Val Leu Lys Glu Pro Lys Tyr Gln
 195 200 205
 Glu Glu Leu Glu Asp Arg Leu His Phe Tyr Val Glu Glu Cys Asp Tyr
 210 215 220
 Leu Gln Gly Phe Gln Ile Leu Cys Asp Leu His Asp Gly Phe Ser Gly
 225 230 235 240
 Val Gly Ala Lys Ala Ala Glu Leu Leu Gln Asp Glu Tyr Ser Gly Arg
 245 250 255
 Gly Ile Ile Thr Trp Gly Leu Leu Pro Gly Pro Tyr His Arg Gly Glu
 260 265 270
 Ala Gln Arg Asn Ile Tyr Arg Leu Leu Asn Thr Ala Phe Gly Leu Val
 275 280 285
 His Leu Thr Ala His Ser Ser Leu Val Cys Pro Leu Ser Leu Gly Gly
 290 295 300
 Ser Leu Gly Leu Arg Pro Glu Pro Pro Val Ser Phe Pro Tyr Leu His
 305 310 315 320
 Tyr Asp Ala Thr Leu Pro Phe His Cys Ser Ala Ile Leu Ala Thr Ala
 325 330 335
 Leu Asp Thr Val Thr Val Pro Tyr Arg Leu Cys Ser Ser Pro Val Ser
 340 345 350
 Met Val His Leu Ala Asp Met Leu Ser Phe Cys Gly Lys Lys Val Val
 355 360 365
 Thr Ala Gly Ala Ile Ile Pro Phe Pro Leu Ala Pro Gly Gln Ser Leu
 370 375 380
 Pro Asp Ser Leu Val Gln Phe Gly Gly Ala Thr Pro Trp Thr Pro Leu
 385 390 395 400
 Ser Ala Cys Gly Glu Pro Ser Gly Thr Arg Cys Phe Ala Gln Ser Val
 405 410 415
 Val Leu Arg Gly Ile Asp Arg Ala Cys His Thr Ser Gln Leu Thr Pro
 420 425 430
 Gly Thr Pro Pro Pro Ser Ala Leu His Ala Cys Thr Thr Gly Glu Glu

204/271

435 440 445
 Ile Leu Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Gln Gln Pro Gly Val Met Ser Ser
 450 455 460
 Ser His Leu Leu Leu Thr Pro Cys Arg Val Ala Pro Pro Tyr Pro His
 465 470 475 480
 Leu Phe Ser Ser Cys Ser Pro Pro Gly Met Val Leu Asp Gly Ser Pro
 485 490 495
 Lys Gly Ala Ala Val Glu Ser Ile Pro Val Phe Gly Ala Leu Cys Ser
 500 505 510
 Ser Ser Ser Leu His Gln Thr Leu Glu Ala Leu Ala Arg Asp Leu Thr
 515 520 525
 Lys Leu Asp Leu Arg Arg Trp Ala Ser Phe Met Asp Ala Gly Val Glu
 530 535 540
 His Asp Asp Val Ala Glu Leu Leu Gln Glu Leu Gln Ser Leu Ala Gln
 545 550 555 560
 Cys Tyr Gln Gly Gly Asp Ser Leu Val Asp
 565 570

<210> 106

<211> 141

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 106

Met Ala Gln Tyr Leu Ser Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ala Thr Leu Ala
 1 5 10 15
 Val Ala Leu Ala Trp Ser Pro Lys Glu Glu Asp Arg Ile Ile Pro Gly
 20 25 30
 Gly Ile Tyr Asn Ala Asp Leu Asn Asp Glu Trp Val Gln Arg Ala Leu
 35 40 45
 His Phe Ala Ile Ser Glu Tyr Asn Lys Ala Thr Lys Asp Asp Tyr Tyr
 50 55 60
 Arg Arg Pro Leu Arg Val Leu Arg Ala Arg Gln Gln Thr Val Gly Gly
 65 70 75 80
 Val Asn Tyr Phe Phe Asp Val Glu Val Gly Arg Thr Ile Cys Thr Lys
 85 90 95
 Ser Gln Pro Asn Leu Asp Thr Cys Ala Phe His Glu Gln Pro Glu Leu
 100 105 110
 Gln Lys Lys Gln Leu Cys Ser Phe Glu Ile Tyr Glu Val Pro Trp Glu

205/271

115 120 125
 Asn Arg Arg Ser Leu Val Lys Ser Arg Cys Gln Glu Ser
 130 135 140
 <210> 107
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 107
 Met Pro Arg Leu Leu His Pro Ala Leu Pro Leu Leu Leu Gly Ala Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Phe Arg Ala Leu Arg Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Leu Pro
 20 25 30
 Val His Val Arg Ala Asp Pro Leu Arg Thr Trp Arg Trp His Asn Leu
 35 40 45
 Leu Val Ser Phe Ala His Ser Ile Val Ser Gly Ile Trp Ala Leu Leu
 50 55 60
 Cys Val Trp Gln Thr Pro Asp Met Leu Val Glu Ile Glu Thr Ala Trp
 65 70 75 80
 Ser Leu Ser Gly Tyr Leu Leu Val Cys Phe Ser Ala Gly Tyr Phe Ile
 85 90 95
 His Asp Thr Val Asp Ile Val Ala Ser Gly Gln Thr Arg Ala Ser Trp
 100 105 110
 Glu Tyr Leu Val His His Val Met Ala Met Gly Ala Phe Phe Ser Gly
 115 120 125
 Ile Phe Trp Ser Ser Phe Val Gly Gly Gly Val Leu Thr Leu Leu Val
 130 135 140
 Glu Val Ser Asn Ile Phe Leu Thr Ile Arg Met Met Met Lys Ile Ser
 145 150 155 160
 Asn Ala Gln Asp His Leu Leu Tyr Arg Val Asn Lys Tyr Val Asn Leu
 165 170 175
 Val Met Tyr Phe Leu Phe Arg Leu Ala Pro Gln Ala Tyr Leu Thr His
 180 185 190
 Phe Phe Leu Arg Tyr Val Asn Gln Arg Thr Leu Gly Thr Phe Leu Leu
 195 200 205
 Gly Ile Leu Leu Met Leu Asp Val Met Ile Ile Ile Tyr Phe Ser Arg
 210 215 220
 Leu Leu Arg Ser Asp Phe Cys Pro Glu His Val Pro Lys Lys Gln His

206/271

225 230 235 240
 Lys Asp Lys Phe Leu Thr Glu

245

<210> 108

<211> 158

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 108

Met Ala Ala Arg Ser Val Ser Gly Ile Thr Arg Arg Val Phe Met Trp

1 5 10 15

Thr Val Ser Gly Thr Pro Cys Arg Glu Phe Trp Ser Arg Phe Arg Lys

20 25 30

Glu Lys Glu Pro Val Val Val Glu Thr Val Glu Glu Lys Lys Glu Pro

35 40 45

Ile Leu Val Cys Pro Pro Leu Arg Ser Arg Ala Tyr Thr Pro Pro Glu

50 55 60

Asp Leu Gln Ser Arg Leu Glu Ser Tyr Val Lys Glu Val Phe Gly Ser

65 70 75 80

Ser Leu Pro Ser Asn Trp Gln Asp Ile Ser Leu Glu Asp Ser Arg Leu

85 90 95

Lys Phe Asn Leu Leu Ala His Leu Ala Asp Asp Leu Gly His Val Val

100 105 110

Pro Asn Ser Arg Leu His Gln Met Cys Arg Val Arg Asp Val Leu Asp

115 120 125

Phe Tyr Asn Val Pro Ile Gln Asp Arg Ser Lys Phe Asp Glu Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Asn Leu Pro Pro Asn Leu Lys Ile Thr Trp Ser Tyr

145 150 155

<210> 109

<211> 601

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 109

Met Arg Val Val Arg Leu Leu Arg Leu Arg Ala Ala Leu Thr Leu Leu

1 5 10 15

Gly Glu Val Pro Arg Arg Pro Ala Ser Arg Gly Val Pro Gly Ser Arg

20 25 30

207/271

Arg Thr Gln Lys Gly Ser Gly Ala Arg Trp Glu Lys Glu Lys His Glu
 35 40 45
 Asp Gly Val Lys Trp Arg Gln Leu Glu His Lys Gly Pro Tyr Phe Ala
 50 55 60
 Pro Pro Tyr Glu Pro Leu Pro Asp Gly Val Arg Phe Phe Tyr Glu Gly
 65 70 75 80
 Arg Pro Val Arg Leu Ser Val Ala Ala Glu Glu Val Ala Thr Phe Tyr
 85 90 95
 Gly Arg Met Leu Asp His Glu Tyr Thr Thr Lys Glu Val Phe Arg Lys
 100 105 110
 Asn Phe Phe Asn Asp Trp Arg Lys Glu Met Ala Val Glu Glu Arg Glu
 115 120 125
 Val Ile Lys Ser Leu Asp Lys Cys Asp Phe Thr Glu Ile His Arg Tyr
 130 135 140
 Phe Val Asp Lys Ala Ala Ala Arg Lys Val Leu Ser Arg Glu Glu Lys
 145 150 155 160
 Gln Lys Leu Lys Glu Glu Ala Glu Lys Leu Gln Gln Glu Phe Gly Tyr
 165 170 175
 Cys Ile Leu Asp Gly His Gln Glu Lys Ile Gly Asn Phe Lys Ile Glu
 180 185 190
 Pro Pro Gly Leu Phe Arg Gly Arg Gly Asp His Pro Lys Met Gly Met
 195 200 205
 Leu Lys Arg Arg Ile Thr Pro Glu Asp Val Val Ile Asn Cys Ser Arg
 210 215 220
 Asp Ser Lys Ile Pro Glu Pro Pro Ala Gly His Gln Trp Lys Glu Val
 225 230 235 240
 Arg Ser Asp Asn Thr Val Thr Trp Leu Ala Ala Trp Thr Glu Ser Val
 245 250 255
 Gln Asn Ser Ile Lys Tyr Ile Met Leu Asn Pro Cys Ser Lys Leu Lys
 260 265 270
 Gly Glu Thr Ala Trp Gln Lys Phe Glu Thr Ala Arg Arg Leu Arg Gly
 275 280 285
 Phe Val Asp Glu Ile Arg Ser Gln Tyr Arg Ala Asp Trp Lys Ser Arg
 290 295 300
 Glu Met Lys Thr Arg Gln Arg Ala Val Ala Leu Tyr Phe Ile Asp Lys
 305 310 315 320
 Leu Ala Leu Arg Ala Gly Asn Glu Lys Glu Asp Gly Glu Ala Ala Asp

[illegible]

269

209/271

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 110

Met Asn Gln Glu Asp Leu Asp Pro Asp Ser Thr Thr Asp Val Gly Asp
 1 5 10 15
 Val Thr Asn Thr Glu Glu Glu Leu Ile Arg Glu Cys Glu Glu Met Trp
 20 25 30
 Lys Asp Met Glu Glu Cys Gln Asn Lys Leu Ser Leu Ile Gly Thr Glu
 35 40 45
 Thr Leu Thr Asp Ser Asn Ala Gln Leu Ser Leu Leu Ile Met Gln Val
 50 55 60
 Lys Cys Leu Thr Ala Glu Leu Ser Gln Trp Gln Lys Lys Thr Pro Glu
 65 70 75 80
 Thr Ile Pro Leu Thr Glu Asp Val Leu Ile Thr Leu Gly Lys Glu Glu
 85 90 95
 Phe Gln Lys Leu Arg Gln Asp Leu Glu Met Val Leu Ser Thr Lys Glu
 100 105 110
 Ser Lys Asn Glu Lys Leu Lys Glu Asp Leu Glu Arg Glu Gln Arg Trp
 115 120 125
 Leu Asp Glu Gln Gln Gln Ile Met Glu Ser Leu Asn Val Leu His Ser
 130 135 140
 Glu Leu Lys Asn Lys Val Glu Thr Phe Ser Glu Ser Arg Ile Phe Asn
 145 150 155 160
 Glu Leu Lys Thr Lys Met Leu Asn Ile Lys Glu Tyr Lys Glu Lys Leu
 165 170 175
 Leu Ser Thr Leu Gly Glu Phe Leu Glu Asp His Phe Pro Leu Pro Asp
 180 185 190
 Arg Ser Val Lys Lys Lys Lys Lys Asn Ile Gln Glu Ser Ser Val Asn
 195 200 205
 Leu Ile Thr Leu His Glu Met Leu Glu Ile Leu Ile Asn Arg Leu Phe
 210 215 220
 Asp Val Pro His Asp Pro Tyr Val Lys Ile Ser Asp Ser Phe Trp Pro
 225 230 235 240
 Pro Tyr Val Glu Leu Leu Leu Arg Asn Gly Ile Ala Leu Arg His Pro
 245 250 255
 Glu Asp Pro Thr Arg Ile Arg Leu Glu Ala Phe His Gln
 260 265

210/271

<210> 111

<211> 829

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 111

```

Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val
1           5           10           15
Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg
           20           25           30
Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly
           35           40           45
Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala
           50           55           60
Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe Thr Val Arg Asn Gly Glu Thr
65           70           75           80
Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe
           85           90           95
Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His Lys Arg Asp Trp Val Val Ala
           100          105          110
Pro Ile Ser Val Pro Glu Asn Gly Lys Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu
           115          120          125
Asn Gln Leu Lys Ser Asn Lys Asp Arg Asp Thr Lys Ile Phe Tyr Ser
           130          135          140
Ile Thr Gly Pro Gly Ala Asp Ser Pro Pro Glu Gly Val Phe Ala Val
145          150          155          160
Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu Asp Arg Glu
           165          170          175
Glu Ile Ala Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val Ser Glu Asn Gly
           180          185          190
Ala Ser Val Glu Asp Pro Met Asn Ile Ser Ile Ile Val Thr Asp Gln
           195          200          205
Asn Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val
           210          215          220
Leu Glu Gly Val Leu Pro Gly Thr Ser Val Met Gln Val Thr Ala Thr
225          230          235          240
Asp Glu Asp Asp Ala Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser
           245          250          255

```

211/271

Ile His Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro His Asp Leu Met Phe Thr Ile
 260 265 270
 His Arg Ser Thr Gly Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu Asp Arg
 275 280 285
 Glu Lys Val Pro Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Gln Ala Thr Asp Met Asp
 290 295 300
 Gly Asp Gly Ser Thr Thr Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu Asp
 305 310 315 320
 Ala Asn Asp Asn Ala Pro Met Phe Asp Pro Gln Lys Tyr Glu Ala His
 325 330 335
 Val Pro Glu Asn Ala Val Gly His Glu Val Gln Arg Leu Thr Val Thr
 340 345 350
 Asp Leu Asp Ala Pro Asn Ser Pro Ala Trp Arg Ala Thr Tyr Leu Ile
 355 360 365
 Met Gly Gly Asp Asp Gly Asp His Phe Thr Ile Thr Thr His Pro Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu Asp Phe Glu Ala
 385 390 395 400
 Lys Asn Gln His Thr Leu Tyr Val Glu Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe
 405 410 415
 Val Leu Lys Leu Pro Thr Ser Thr Ala Thr Ile Val Val His Val Glu
 420 425 430
 Asp Val Asn Glu Ala Pro Val Phe Val Pro Pro Ser Lys Val Val Glu
 435 440 445
 Val Gln Glu Gly Ile Pro Thr Gly Glu Pro Val Cys Val Tyr Thr Ala
 450 455 460
 Glu Asp Pro Asp Lys Glu Asn Gln Lys Ile Ser Tyr Arg Ile Leu Arg
 465 470 475 480
 Asp Pro Ala Gly Trp Leu Ala Met Asp Pro Asp Ser Gly Gln Val Thr
 485 490 495
 Ala Val Gly Thr Leu Asp Arg Glu Asp Glu Gln Phe Val Arg Asn Asn
 500 505 510
 Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met Asp Asn Gly Ser Pro Pro Thr
 515 520 525
 Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Thr Leu Ile Asp Val Asn Asp His
 530 535 540
 Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro

212/271

545 550 555 560
 Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu Ser Pro His Thr
 565 570 575
 Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr
 580 585 590
 Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu Lys Lys
 595 600 605
 Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser Asp His
 610 615 620
 Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys
 625 630 635 640
 His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile
 645 650 655
 Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val
 660 665 670
 Leu Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu
 675 680 685
 Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu
 690 695 700
 Gly Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr Asp Ile Thr Gln Leu His Arg
 705 710 715 720
 Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro
 725 730 735
 Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp
 740 745 750
 Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp
 755 760 765
 Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly
 770 775 780
 Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser
 785 790 795 800
 Asp Gln Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe
 805 810 815
 Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly Gly Glu Asp Asp
 820 825

<210> 112

<211> 926

213/271

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 112

```

Met Asp Met Phe Pro Leu Thr Trp Val Phe Leu Ala Leu Tyr Phe Ser
1           5           10           15
Arg His Gln Val Arg Gly Gln Pro Asp Pro Pro Cys Gly Gly Arg Leu
           20           25           30
Asn Ser Lys Asp Ala Gly Tyr Ile Thr Ser Pro Gly Tyr Pro Gln Asp
           35           40           45
Tyr Pro Ser His Gln Asn Cys Glu Trp Ile Val Tyr Ala Pro Glu Pro
           50           55           60
Asn Gln Lys Ile Val Leu Asn Phe Asn Pro His Phe Glu Ile Glu Lys
65           70           75           80
His Asp Cys Lys Tyr Asp Phe Ile Glu Ile Arg Asp Gly Asp Ser Glu
           85           90           95
Ser Ala Asp Leu Leu Gly Lys His Cys Gly Asn Ile Ala Pro Pro Thr
           100          105          110
Ile Ile Ser Ser Gly Ser Met Leu Tyr Ile Lys Phe Thr Ser Asp Tyr
           115          120          125
Ala Arg Gln Gly Ala Gly Phe Ser Leu Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Thr
           130          135          140
Gly Ser Glu Asp Cys Ser Lys Asn Phe Thr Ser Pro Asn Gly Thr Ile
145          150          155          160
Glu Ser Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro His Asn Leu Asp Cys Thr
           165          170          175
Phe Thr Ile Leu Ala Lys Pro Lys Met Glu Ile Ile Leu Gln Phe Leu
           180          185          190
Ile Phe Asp Leu Glu His Asp Pro Leu Gln Val Gly Glu Gly Asp Cys
           195          200          205
Lys Tyr Asp Trp Leu Asp Ile Trp Asp Gly Ile Pro His Val Gly Pro
           210          215          220
Leu Ile Gly Lys Tyr Cys Gly Thr Lys Thr Pro Ser Glu Leu Arg Ser
225          230          235          240
Ser Thr Gly Ile Leu Ser Leu Thr Phe His Thr Asp Met Ala Val Ala
           245          250          255
Lys Asp Gly Phe Ser Ala Arg Tyr Tyr Leu Val His Gln Glu Pro Leu
           260          265          270

```


214/271

Glu Asn Phe Gln Cys Asn Val Pro Leu Gly Met Glu Ser Gly Arg Ile
 275 280 285
 Ala Asn Glu Gln Ile Ser Ala Ser Ser Thr Tyr Ser Asp Gly Arg Trp
 290 295 300
 Thr Pro Gln Gln Ser Arg Leu His Gly Asp Asp Asn Gly Trp Thr Pro
 305 310 315 320
 Asn Leu Asp Ser Asn Lys Glu Tyr Leu Gln Val Asp Leu Arg Phe Leu
 325 330 335
 Thr Met Leu Thr Ala Ile Ala Thr Gln Gly Ala Ile Ser Arg Glu Thr
 340 345 350
 Gln Asn Gly Tyr Tyr Val Lys Ser Tyr Lys Leu Glu Val Ser Thr Asn
 355 360 365
 Gly Glu Asp Trp Met Val Tyr Arg His Gly Lys Asn His Lys Val Phe
 370 375 380
 Gln Ala Asn Asn Asp Ala Thr Glu Val Val Leu Asn Lys Leu His Ala
 385 390 395 400
 Pro Leu Leu Thr Arg Phe Val Arg Ile Arg Pro Gln Thr Trp His Ser
 405 410 415
 Gly Ile Ala Leu Arg Leu Glu Leu Phe Gly Cys Arg Val Thr Asp Ala
 420 425 430
 Pro Cys Ser Asn Met Leu Gly Met Leu Ser Gly Leu Ile Ala Asp Ser
 435 440 445
 Gln Ile Ser Ala Ser Ser Thr Gln Glu Tyr Leu Trp Ser Pro Ser Ala
 450 455 460
 Ala Arg Leu Val Ser Ser Arg Ser Gly Trp Phe Pro Arg Ile Pro Gln
 465 470 475 480
 Ala Gln Pro Gly Glu Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Thr Pro Lys
 485 490 495
 Thr Val Lys Gly Val Ile Ile Gln Gly Ala Arg Gly Gly Asp Ser Ile
 500 505 510
 Thr Ala Val Glu Ala Arg Ala Phe Val Arg Lys Phe Lys Val Ser Tyr
 515 520 525
 Ser Leu Asn Gly Lys Asp Trp Glu Tyr Ile Gln Asp Pro Arg Thr Gln
 530 535 540
 Gln Pro Lys Leu Phe Glu Gly Asn Met His Tyr Asp Thr Pro Asp Ile
 545 550 555 560
 Arg Arg Phe Asp Pro Ile Pro Ala Gln Tyr Val Arg Val Tyr Pro Glu

565										570					575				
Arg	Trp	Ser	Pro	Ala	Gly	Ile	Gly	Met	Arg	Leu	Glu	Val	Leu	Gly	Cys				
580										585					590				
Asp	Trp	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Val	Lys	Thr	Leu	Gly	Pro	Thr	Val				
595										600					605				
Lys	Ser	Glu	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Tyr	Pro	Thr	Glu	Glu	Glu	Ala	Thr				
610										615					620				
Glu	Cys	Gly	Glu	Asn	Cys	Ser	Phe	Glu	Asp	Asp	Lys	Asp	Leu	Gln	Leu				
625										630					635				
Pro	Ser	Gly	Phe	Asn	Cys	Asn	Phe	Asp	Phe	Leu	Glu	Glu	Pro	Cys	Gly				
645										650					655				
Trp	Met	Tyr	Asp	His	Ala	Lys	Trp	Leu	Arg	Thr	Thr	Trp	Ala	Ser	Ser				
660										665					670				
Ser	Ser	Pro	Asn	Asp	Arg	Thr	Phe	Pro	Asp	Asp	Arg	Asn	Phe	Leu	Arg				
675										680					685				
Leu	Gln	Ser	Asp	Ser	Gln	Arg	Glu	Gly	Gln	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Ser				
690										695					700				
Pro	Pro	Val	His	Leu	Pro	Arg	Ser	Pro	Val	Cys	Met	Glu	Phe	Gln	Tyr				
705										710					715				
Gln	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Gly	Val	Ala	Leu	Gln	Val	Val	Arg	Glu	Ala				
725										730					735				
Ser	Gln	Glu	Ser	Lys	Leu	Leu	Trp	Val	Ile	Arg	Glu	Asp	Gln	Gly	Gly				
740										745					750				
Glu	Trp	Lys	His	Gly	Arg	Ile	Ile	Leu	Pro	Ser	Tyr	Asp	Met	Glu	Tyr				
755										760					765				
Gln	Ile	Val	Phe	Glu	Gly	Val	Ile	Gly	Lys	Gly	Arg	Ser	Gly	Glu	Ile				
770										775					780				
Ala	Ile	Asp	Asp	Ile	Arg	Ile	Ser	Thr	Asp	Val	Pro	Leu	Glu	Asn	Cys				
785										790					795				
Met	Glu	Pro	Ile	Ser	Ala	Phe	Ala	Val	Asp	Ile	Pro	Glu	Ile	His	Glu				
805										810					815				
Arg	Glu	Gly	Tyr	Glu	Asp	Glu	Ile	Asp	Asp	Glu	Tyr	Glu	Val	Asp	Trp				
820										825					830				
Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Pro	Ser	Thr	Asp				
835										840					845				
Lys	Glu	Lys	Ser	Trp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Ile	Leu	Ile	Thr	Ile				
850										855					860				

216/271

Ile Ala Met Ser Ser Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Thr Cys Ala Gly
 865 870 875 880
 Leu Leu Leu Tyr Cys Thr Cys Ser Tyr Ser Gly Leu Ser Ser Arg Ser
 885 890 895
 Cys Thr Thr Leu Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Tyr Asp Gly Leu Lys
 900 905 910
 His Lys Val Lys Met Asn His Gln Lys Cys Cys Ser Glu Ala
 915 920 925

<210> 113

<211> 220

<212> PRT.

<213> homo sapiens

<400> 113

Met Ser Met Gly Leu Glu Ile Thr Gly Thr Ala Leu Ala Val Leu Gly
 1 5 10 15
 Trp Leu Gly Thr Ile Val Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val Ser
 20 25 30
 Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Ile Thr Ser Gln Asn Ile Trp Glu Gly
 35 40 45
 Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys Lys
 50 55 60
 Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala Arg
 65 70 75 80
 Ala Leu Ile Val Val Ala Ile Leu Leu Ala Ala Phe Gly Leu Leu Val
 85 90 95
 Ala Leu Val Gly Ala Gln Cys Thr Asn Cys Val Gln Asp Asp Thr Ala
 100 105 110
 Lys Ala Lys Ile Thr Ile Val Ala Gly Val Leu Phe Leu Leu Ala Ala
 115 120 125
 Leu Leu Thr Leu Val Pro Val Ser Trp Ser Ala Asn Thr Ile Ile Arg
 130 135 140
 Asp Phe Tyr Asn Pro Val Val Pro Glu Ala Gln Lys Arg Glu Met Gly
 145 150 155 160
 Ala Gly Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Gln Leu Leu Gly
 165 170 175
 Gly Ala Leu Leu Cys Cys Ser Cys Pro Pro Arg Glu Lys Lys Tyr Thr
 180 185 190

217/271

Ala Thr Lys Val Val Tyr Ser Ala Pro Arg Ser Thr Gly Pro Gly Ala
 195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gly Tyr Asp Arg Lys Asp Tyr Val
 210 215 220

<210> 114

<211> 209

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 114

Met Ala Ser Met Gly Leu Gln Val Met Gly Ile Ala Leu Ala Val Leu
 1 5 10 15

Gly Trp Leu Ala Val Met Leu Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val
 20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Val Thr Ser Gln Thr Ile Trp Glu
 35 40 45

Gly Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

Arg Ala Leu Val Ile Ile Ser Ile Ile Val Ala Ala Leu Gly Val Leu
 85 90 95

Leu Ser Val Val Gly Gly Lys Cys Thr Asn Cys Leu Glu Asp Glu Ser
 100 105 110

Ala Lys Ala Lys Thr Met Ile Val Ala Gly Val Val Phe Leu Leu Ala
 115 120 125

Gly Leu Met Val Ile Val Pro Val Ser Trp Thr Ala His Asn Ile Ile
 130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Ser Gly Gln Lys Arg Glu Met
 145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Asn Cys Pro Pro Arg Thr Asp Lys Pro
 180 185 190

Tyr Ser Ala Lys Tyr Ser Ala Ala Arg Ser Ala Ala Ala Ser Asn Tyr
 195 200 205

Val

218/271

<210> 115

<211> 346

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 115

Met Phe Leu Ser Ile Leu Val Ala Leu Cys Leu Trp Leu His Leu Ala

1 5 10 15

Leu Gly Val Arg Gly Ala Pro Cys Glu Ala Val Arg Ile Pro Met Cys

20 25 30

Arg His Met Pro Trp Asn Ile Thr Arg Met Pro Asn His Leu His His

35 40 45

Ser Thr Gln Glu Asn Ala Ile Leu Ala Ile Glu Gln Tyr Glu Glu Leu

50 55 60

Val Asp Val Asn Cys Ser Ala Val Leu Arg Phe Phe Phe Cys Ala Met

65 70 75 80

Tyr Ala Pro Ile Cys Thr Leu Glu Phe Leu His Asp Pro Ile Lys Pro

85 90 95

Cys Lys Ser Val Cys Gln Arg Ala Arg Asp Asp Cys Glu Pro Leu Met

100 105 110

Lys Met Tyr Asn His Ser Trp Pro Glu Ser Leu Ala Cys Asp Glu Leu

115 120 125

Pro Val Tyr Asp Arg Gly Val Cys Ile Ser Pro Glu Ala Ile Val Thr

130 135 140

Asp Leu Pro Glu Asp Val Lys Trp Ile Asp Ile Thr Pro Asp Met Met

145 150 155 160

Val Gln Glu Arg Pro Leu Asp Val Asp Cys Lys Arg Leu Ser Pro Asp

165 170 175

Arg Cys Lys Cys Lys Lys Val Lys Pro Thr Leu Ala Thr Tyr Leu Ser

180 185 190

Lys Asn Tyr Ser Tyr Val Ile His Ala Lys Ile Lys Ala Val Gln Arg

195 200 205

Ser Gly Cys Asn Glu Val Thr Thr Val Val Asp Val Lys Glu Ile Phe

210 215 220

Lys Ser Ser Ser Pro Ile Pro Arg Thr Gln Val Pro Leu Ile Thr Asn

225 230 235 240

Ser Ser Cys Gln Cys Pro His Ile Leu Pro His Gln Asp Val Leu Ile

245 250 255

219/271

Met Cys Tyr Glu Trp Arg Ser Arg Met Met Leu Leu Glu Asn Cys Leu
 260 265 270
 Val Glu Lys Trp Arg Asp Gln Leu Ser Lys Arg Ser Ile Gln Trp Glu
 275 280 285
 Glu Arg Leu Gln Glu Gln Arg Arg Thr Val Gln Asp Lys Lys Lys Thr
 290 295 300
 Ala Gly Arg Thr Ser Arg Ser Asn Pro Pro Lys Pro Lys Gly Lys Pro
 305 310 315 320
 Pro Ala Pro Lys Pro Ala Ser Pro Lys Lys Asn Ile Lys Thr Arg Ser
 325 330 335
 Ala Gln Lys Arg Thr Asn Pro Lys Arg Val
 340 345

<210> 116

<211> 553

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 116

Met Ala Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Val Ser Val Leu Ala
 1 5 10 15
 Pro Asn Gly Arg Arg His Thr Val Lys Val Thr Pro Ser Thr Val Leu
 20 25 30
 Leu Gln Val Leu Glu Asp Thr Cys Arg Arg Gln Asp Phe Asn Pro Cys
 35 40 45
 Glu Tyr Asp Leu Lys Phe Gln Arg Ser Val Leu Asp Leu Ser Leu Gln
 50 55 60
 Trp Arg Phe Ala Asn Leu Pro Asn Asn Ala Lys Leu Glu Met Val Pro
 65 70 75 80
 Ala Ser Arg Ser Arg Glu Gly Pro Glu Asn Met Val Arg Ile Ala Leu
 85 90 95
 Gln Leu Asp Asp Gly Ser Arg Leu Gln Asp Ser Phe Cys Ser Gly Gln
 100 105 110
 Thr Leu Trp Glu Leu Leu Ser His Phe Pro Gln Ile Arg Glu Cys Leu
 115 120 125
 Gln His Pro Gly Gly Ala Thr Pro Val Cys Val Tyr Thr Arg Asp Glu
 130 135 140
 Val Thr Gly Glu Ala Ala Leu Arg Gly Thr Thr Leu Gln Ser Leu Gly
 145 150 155 160

220/271

Leu Thr Gly Gly Ser Ala Thr Ile Arg Phe Val Met Lys Cys Tyr Asp
 165 170 175
 Pro Val Gly Lys Thr Pro Gly Ser Leu Gly Ser Ser Ala Ser Ala Gly
 180 185 190
 Gln Ala Ala Ala Ser Ala Pro Leu Pro Leu Glu Ser Gly Glu Leu Ser
 195 200 205
 Arg Gly Asp Leu Ser Arg Pro Glu Asp Ala Asp Thr Ser Gly Pro Cys
 210 215 220
 Cys Glu His Thr Gln Glu Lys Gln Ser Thr Arg Ala Pro Ala Ala Ala
 225 230 235 240
 Pro Phe Val Pro Phe Ser Gly Gly Gly Gln Arg Leu Gly Gly Pro Pro
 245 250 255
 Gly Pro Thr Arg Pro Leu Thr Ser Ser Ser Ala Lys Leu Pro Lys Ser
 260 265 270
 Leu Ser Ser Pro Gly Gly Pro Ser Lys Pro Lys Lys Ser Lys Ser Gly
 275 280 285
 Gln Asp Pro Gln Gln Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu Arg Asp Pro Gln
 290 295 300
 Gln Glu Gln Glu Arg Glu Arg Pro Val Asp Arg Glu Pro Val Asp Arg
 305 310 315 320
 Glu Pro Val Val Cys His Pro Asp Leu Glu Glu Arg Leu Gln Ala Trp
 325 330 335
 Pro Ala Glu Leu Pro Asp Glu Phe Phe Glu Leu Thr Val Asp Asp Val
 340 345 350
 Arg Arg Arg Leu Ala Gln Leu Lys Ser Glu Arg Lys Arg Leu Glu Glu
 355 360 365
 Ala Pro Leu Val Thr Lys Ala Phe Arg Glu Ala Gln Ile Lys Glu Lys
 370 375 380
 Leu Glu Arg Tyr Pro Lys Val Ala Leu Arg Val Leu Phe Pro Asp Arg
 385 390 395 400
 Tyr Val Leu Gln Gly Phe Phe Arg Pro Ser Glu Thr Val Gly Asp Leu
 405 410 415
 Arg Asp Phe Val Arg Ser His Leu Gly Asn Pro Glu Leu Ser Phe Tyr
 420 425 430
 Leu Phe Ile Thr Pro Pro Lys Thr Val Leu Asp Asp His Thr Gln Thr
 435 440 445
 Leu Phe Gln Ala Asn Leu Phe Pro Ala Ala Leu Val His Leu Gly Ala

221/271

450 455 460
 Glu Glu Pro Ala Gly Val Tyr Leu Glu Pro Gly Leu Leu Glu His Ala
 465 470 475 480
 Ile Ser Pro Ser Ala Ala Asp Val Leu Val Ala Arg Tyr Met Ser Arg
 485 490 495
 Ala Ala Gly Ser Pro Ser Pro Leu Pro Ala Pro Asp Pro Ala Pro Lys
 500 505 510
 Ser Glu Pro Ala Ala Glu Glu Gly Ala Leu Val Pro Pro Glu Pro Ile
 515 520 525
 Pro Gly Thr Ala Gln Pro Val Lys Arg Ser Leu Gly Lys Val Pro Lys
 530 535 540
 Trp Leu Lys Leu Pro Ala Ser Lys Arg
 545 550

<210> 117

<211> 102

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 117

Met Ser Ala Arg Val Arg Ser Arg Ser Arg Gly Arg Gly Asp Gly Gln
 1 5 10 15
 Glu Ala Pro Asp Val Val Ala Phe Val Ala Pro Gly Glu Ser Gln Gln
 20 25 30
 Glu Glu Pro Pro Thr Asp Asn Gln Asp Ile Glu Pro Gly Gln Glu Arg
 35 40 45
 Glu Gly Thr Pro Pro Ile Glu Glu Arg Lys Val Glu Gly Asp Cys Gln
 50 55 60
 Glu Met Asp Leu Glu Lys Thr Arg Ser Glu Arg Gly Asp Gly Ser Asp
 65 70 75 80
 Val Lys Glu Lys Thr Pro Pro Asn Pro Lys His Ala Lys Thr Lys Glu
 85 90 95
 Ala Gly Asp Gly Gln Pro
 100

<210> 118

<211> 724

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 118

222/271

Met Ser Phe Pro Lys Ala Pro Leu Lys Arg Phe Asn Asp Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Cys Ala Pro Ser Pro Gly Ala Tyr Asp Val Lys Thr Leu Glu Val Leu
 20 25 30
 Lys Gly Pro Val Ser Phe Gln Lys Ser Gln Arg Phe Lys Gln Gln Lys
 35 40 45
 Glu Ser Lys Gln Asn Leu Asn Val Asp Lys Asp Thr Thr Leu Pro Ala
 50 55 60
 Ser Ala Arg Lys Val Lys Ser Ser Glu Ser Lys Glu Ser Gln Lys Asn
 65 70 75 80
 Asp Lys Asp Leu Lys Ile Leu Glu Lys Glu Ile Arg Val Leu Leu Gln
 85 90 95
 Glu Arg Gly Ala Gln Asp Ser Arg Ile Gln Asp Leu Glu Thr Glu Leu
 100 105 110
 Glu Lys Met Glu Ala Arg Leu Asn Ala Ala Leu Arg Glu Lys Thr Ser
 115 120 125
 Leu Ser Ala Asn Asn Ala Thr Leu Glu Lys Gln Leu Ile Glu Leu Thr
 130 135 140
 Arg Thr Asn Glu Leu Leu Lys Ser Lys Phe Ser Glu Asn Gly Asn Gln
 145 150 155 160
 Lys Asn Leu Arg Ile Leu Ser Leu Glu Leu Met Lys Leu Arg Asn Lys
 165 170 175
 Arg Glu Thr Lys Met Arg Gly Met Met Ala Lys Gln Glu Gly Met Glu
 180 185 190
 Met Lys Leu Gln Val Thr Gln Arg Ser Leu Glu Glu Ser Gln Gly Lys
 195 200 205
 Ile Ala Gln Leu Glu Gly Lys Leu Val Ser Ile Glu Lys Glu Lys Ile
 210 215 220
 Asp Glu Lys Ser Glu Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Ile
 225 230 235 240
 Ser Cys Ala Ser Asp Gln Val Glu Lys Tyr Lys Leu Asp Ile Ala Gln
 245 250 255
 Leu Glu Glu Asn Leu Lys Glu Lys Asn Asp Glu Ile Leu Ser Leu Lys
 260 265 270
 Gln Ser Leu Glu Glu Asn Ile Val Ile Leu Ser Lys Gln Val Glu Asp
 275 280 285
 Leu Asn Val Lys Cys Gln Leu Leu Glu Lys Glu Lys Glu Asp His Val

223/271

290	295	300
Asn Arg Asn Arg Glu His Asn Glu Asn Leu Asn Ala Glu Met Gln Asn		
305	310	315
Leu Lys Gln Lys Phe Ile Leu Glu Gln Gln Glu Arg Glu Lys Leu Gln		320
	325	330
Gln Lys Glu Leu Gln Ile Asp Ser Leu Leu Gln Gln Glu Lys Glu Leu		335
	340	345
Ser Ser Ser Leu His Gln Lys Leu Cys Ser Phe Gln Glu Glu Met Val		350
	355	360
Lys Glu Lys Asn Leu Phe Glu Glu Glu Leu Lys Gln Thr Leu Asp Glu		365
	370	375
Leu Asp Lys Leu Gln Gln Lys Glu Glu Gln Ala Glu Arg Leu Val Lys		380
385	390	395
Gln Leu Glu Glu Glu Ala Lys Ser Arg Ala Glu Glu Leu Lys Leu Leu		400
	405	410
Glu Glu Lys Leu Lys Gly Lys Glu Ala Glu Leu Glu Lys Ser Ser Ala		415
	420	425
Ala His Thr Gln Ala Thr Leu Leu Leu Gln Glu Lys Tyr Asp Ser Met		430
	435	440
Val Gln Ser Leu Glu Asp Val Thr Ala Gln Phe Glu Ser Tyr Lys Ala		445
	450	455
Leu Thr Ala Ser Glu Ile Glu Asp Leu Lys Leu Glu Asn Ser Ser Leu		460
465	470	475
Gln Glu Lys Ala Ala Lys Ala Gly Lys Asn Ala Glu Asp Val Gln His		480
	485	490
Gln Ile Leu Ala Thr Glu Ser Ser Asn Gln Glu Tyr Val Arg Met Leu		495
	500	505
Leu Asp Leu Gln Thr Lys Ser Ala Leu Lys Glu Thr Glu Ile Lys Glu		510
	515	520
Ile Thr Val Ser Phe Leu Gln Lys Ile Thr Asp Leu Gln Asn Gln Leu		525
	530	535
Lys Gln Gln Glu Glu Asp Phe Arg Lys Gln Leu Glu Asp Glu Glu Gly		540
545	550	555
Arg Lys Ala Glu Lys Glu Asn Thr Thr Ala Glu Leu Thr Glu Glu Ile		560
	565	570
Asn Lys Trp Arg Leu Leu Tyr Glu Glu Leu Tyr Asn Lys Thr Lys Pro		575
	580	585
		590

224/271

Phe Gln Leu Gln Leu Asp Ala Phe Glu Val Glu Lys Gln Ala Leu Leu
 595 600 605
 Asn Glu His Gly Ala Ala Gln Glu Gln Leu Asn Lys Ile Arg Asp Ser
 610 615 620
 Tyr Ala Lys Leu Leu Gly His Gln Asn Leu Lys Gln Lys Ile Lys His
 625 630 635 640
 Val Val Lys Leu Lys Asp Glu Asn Ser Gln Leu Lys Ser Glu Val Ser
 645 650 655
 Lys Leu Arg Cys Gln Leu Ala Lys Lys Lys Gln Ser Glu Thr Lys Leu
 660 665 670
 Gln Glu Glu Leu Asn Lys Val Leu Gly Ile Lys His Phe Asp Pro Ser
 675 680 685
 Lys Ala Phe His His Glu Ser Lys Glu Asn Phe Ala Leu Lys Thr Pro
 690 695 700
 Leu Lys Glu Gly Asn Thr Asn Cys Tyr Arg Ala Pro Met Glu Cys Gln
 705 710 715 720
 Glu Ser Trp Lys

<210> 119

<211> 325

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 119

Met Thr Glu Arg Arg Arg Asp Glu Leu Ser Glu Glu Ile Asn Asn Leu
 1 5 10 15
 Arg Glu Lys Val Met Lys Gln Ser Glu Glu Asn Asn Asn Leu Gln Ser
 20 25 30
 Gln Val Gln Lys Leu Thr Glu Glu Asn Thr Thr Leu Arg Glu Gln Val
 35 40 45
 Glu Pro Thr Pro Glu Asp Glu Asp Asp Asp Ile Glu Leu Arg Gly Ala
 50 55 60
 Ala Ala Ala Ala Ala Pro Pro Pro Pro Ile Glu Glu Glu Cys Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Leu Pro Glu Lys Phe Asp Gly Asn Pro Asp Met Leu Ala Pro Phe
 85 90 95
 Met Ala Gln Cys Gln Ile Phe Met Glu Lys Ser Thr Arg Asp Phe Ser
 100 105 110

225/271

Val Asp Arg Val Arg Val Cys Phe Val Thr Ser Met Met Thr Gly Arg
 115 120 125
 Ala Ala Arg Trp Ala Ser Ala Lys Leu Glu Arg Ser His Tyr Leu Met
 130 135 140
 His Asn Tyr Pro Ala Phe Met Met Glu Met Lys His Val Phe Glu Asp
 145 150 155 160
 Pro Gln Arg Arg Glu Val Ala Lys Arg Lys Ile Arg Arg Leu Arg Gln
 165 170 175
 Gly Met Gly Ser Val Ile Asp Tyr Ser Asn Ala Phe Gln Met Ile Ala
 180 185 190
 Gln Asp Leu Asp Trp Asn Glu Pro Ala Leu Ile Asp Gln Tyr His Glu
 195 200 205
 Gly Leu Ser Asp His Ile Gln Glu Glu Leu Ser His Leu Glu Val Ala
 210 215 220
 Lys Ser Leu Ser Ala Leu Ile Gly Gln Cys Ile His Ile Glu Arg Arg
 225 230 235 240
 Leu Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Lys Pro Arg Ser Pro Pro Arg Ala
 245 250 255
 Leu Val Leu Pro His Ile Ala Ser His His Gln Val Asp Pro Thr Glu
 260 265 270
 Pro Val Gly Gly Ala Arg Met Arg Leu Thr Gln Glu Glu Lys Glu Arg
 275 280 285
 Arg Arg Lys Leu Asn Leu Cys Leu Tyr Cys Gly Thr Gly Gly His Tyr
 290 295 300
 Ala Asp Asn Cys Pro Ala Lys Ala Ser Lys Ser Ser Pro Ala Gly Asn
 305 310 315 320
 Ser Pro Ala Pro Leu
 325

<210> 120

<211> 162

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 120

Met Asp Ile Pro Gln Thr Lys Gln Asp Leu Glu Leu Pro Lys Leu Ala
 1 5 10 15
 Gly Thr Trp His Ser Met Ala Met Ala Thr Asn Asn Ile Ser Leu Met
 20 25 30

226/271

Ala Thr Leu Lys Ala Pro Leu Arg Val His Ile Thr Ser Leu Leu Pro
 35 40 45
 Thr Pro Glu Asp Asn Leu Glu Ile Val Leu His Arg Trp Glu Asn Asn
 50 55 60
 Ser Cys Val Glu Lys Lys Val Leu Gly Glu Lys Thr Gly Asn Pro Lys
 65 70 75 80
 Lys Phe Lys Ile Asn Tyr Thr Val Ala Asn Glu Ala Thr Leu Leu Asp
 85 90 95
 Thr Asp Tyr Asp Asn Phe Leu Phe Leu Cys Leu Gln Asp Thr Thr Thr
 100 105 110
 Pro Ile Gln Ser Met Met Cys Gln Tyr Leu Ala Arg Val Leu Val Glu
 115 120 125
 Asp Asp Glu Ile Met Gln Gly Phe Ile Arg Ala Phe Arg Pro Leu Pro
 130 135 140
 Arg His Leu Trp Tyr Leu Leu Asp Leu Lys Gln Met Glu Glu Pro Cys
 145 150 155 160
 Arg Phe

<210> 121

<211> 55

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 121

Met Ala Lys Asp Thr Ala Ser Leu Phe Ile Pro Leu Cys Gly Cys Ser
 1 5 10 15
 Asn Ser Lys Ser Gly Thr Thr Gly Gln Met Asn Val Gly Thr Cys Arg
 20 25 30
 Tyr Gly Ser Leu Ala Leu Arg Gln Leu Val Trp Gly Leu Pro Pro Gly
 35 40 45
 Ala Ser Trp Pro His Leu Arg
 50 55

<210> 122

<211> 384

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 122

Met Glu Gly Leu Gly Arg Ser Cys Leu Trp Leu Arg Arg Glu Leu Ser

227/271

1	5	10	15
Pro	Pro	Arg	Pro
Arg	Leu	Leu	Leu
Leu	Leu	Asp	Cys
Arg	Ser	Arg	Glu
Leu			
20	25	30	
Tyr	Glu	Ser	Ala
Arg	Ile	Gly	Gly
Ala	Leu	Ser	Val
Ala	Leu	Pro	Ala
35	40	45	
Leu	Leu	Leu	Arg
Arg	Leu	Arg	Arg
Gly	Ser	Leu	Ser
Val	Arg	Ala	Leu
50	55	60	
Leu	Pro	Gly	Pro
Pro	Leu	Gln	Pro
Pro	Pro	Pro	Pro
Ala	Pro	Val	Leu
Leu			
65	70	75	80
Tyr	Asp	Gln	Gly
Gly	Gly	Gly	Arg
Arg	Arg	Arg	Arg
Gly	Glu	Ala	Glu
Ala	Glu	Ala	Glu
85	90	95	
Ala	Glu	Glu	Trp
Glu	Ala	Glu	Ser
Val	Leu	Gly	Thr
Leu	Leu	Gln	Lys
100	105	110	
Leu	Arg	Glu	Glu
Gly	Tyr	Leu	Ala
Tyr	Tyr	Leu	Gln
Gly	Gly	Phe	Ser
115	120	125	
Arg	Phe	Gln	Ala
Glu	Cys	Pro	His
Leu	Cys	Glu	Thr
Ser	Leu	Ala	Gly
130	135	140	
Arg	Ala	Gly	Ser
Ser	Met	Ala	Pro
Val	Pro	Gly	Pro
Val	Pro	Val	Val
145	150	155	160
Gly	Leu	Gly	Ser
Leu	Cys	Leu	Gly
Ser	Asp	Cys	Ser
Asp	Ala	Glu	Ser
165	170	175	
Glu	Ala	Asp	Arg
Asp	Ser	Met	Ser
Cys	Gly	Leu	Asp
Ser	Glu	Gly	Ala
180	185	190	
Thr	Pro	Pro	Pro
Val	Gly	Leu	Arg
Ala	Ser	Phe	Pro
Val	Gln	Ile	Leu
195	200	205	
Pro	Asn	Leu	Tyr
Leu	Gly	Ser	Ala
Arg	Asp	Ser	Ala
Asn	Leu	Glu	Ser
210	215	220	
Leu	Ala	Lys	Leu
Gly	Ile	Arg	Tyr
Ile	Leu	Asn	Val
Thr	Pro	Asn	Leu
225	230	235	240
Pro	Asn	Phe	Phe
Glu	Lys	Asn	Gly
Asp	Phe	His	Tyr
Lys	Gln	Ile	Pro
245	250	255	
Ile	Ser	Asp	His
Trp	Ser	Gln	Asn
Leu	Ser	Arg	Phe
Phe	Pro	Glu	Ala
260	265	270	
Ile	Glu	Phe	Ile
Asp	Glu	Ala	Leu
Ser	Gln	Asn	Cys
Gly	Val	Leu	Val
275	280	285	
His	Cys	Leu	Ala
Gly	Val	Ser	Arg
Ser	Val	Thr	Val
Thr	Val	Ala	Tyr
290	295	300	

Leu	Met	Gln	Lys	Leu	His	Leu	Ser	Leu	Asn	Asp	Ala	Tyr	Asp	Leu	Val
305					310					315					320
Lys	Arg	Lys	Lys	Ser	Asn	Ile	Ser	Pro	Asn	Phe	Asn	Phe	Met	Gly	Gln
				325					330					335	
Leu	Leu	Asp	Phe	Glu	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Glu	Glu	Arg	His	Ser	Gln
			340					345					350		
Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ser	Ala	Ala	Ser	Asn	Pro	Pro	Ser
		355					360					365			
Phe	Phe	Thr	Thr	Pro	Thr	Ser	Asp	Gly	Ala	Phe	Glu	Leu	Ala	Pro	Thr
370						375					380				

Met	Ser	Gln	Gly	Pro	Pro	Thr	Gly	Glu	Ser	Ser	Glu	Pro	Glu	Ala	Lys
1				5				10						15	
Val	Leu	His	Thr	Lys	Arg	Leu	Tyr	Arg	Ala	Val	Val	Glu	Ala	Val	His
			20					25					30		
Arg	Leu	Asp	Leu	Ile	Leu	Cys	Asn	Lys	Thr	Ala	Tyr	Gln	Glu	Val	Phe
		35					40					45			
Lys	Pro	Glu	Asn	Ile	Ser	Leu	Arg	Asn	Lys	Leu	Arg	Glu	Leu	Cys	Val
	50					55					60				
Lys	Leu	Met	Phe	Leu	His	Pro	Val	Asp	Tyr	Gly	Arg	Lys	Ala	Glu	Glu
65					70					75					80
Leu	Leu	Trp	Arg	Lys	Val	Tyr	Tyr	Glu	Val	Ile	Gln	Leu	Ile	Lys	Thr
				85					90					95	
Asn	Lys	Lys	His	Ile	His	Ser	Arg	Ser	Thr	Leu	Glu	Cys	Ala	Tyr	Arg
			100					105					110		
Thr	His	Leu	Val	Ala	Gly	Ile	Gly	Phe	Tyr	Gln	His	Leu	Leu	Leu	Tyr
		115					120					125			
Ile	Gln	Ser	His	Tyr	Gln	Leu	Glu	Leu	Gln	Cys	Cys	Ile	Asp	Trp	Thr
	130					135					140				
His	Val	Thr	Asp	Pro	Leu	Ile	Gly	Cys	Lys	Lys	Pro	Val	Ser	Ala	Ser
145					150					155					160
Gly	Lys	Glu	Met	Asp	Trp	Ala	Gln	Met	Ala	Cys	His	Arg	Cys	Leu	Val
				165				170						175	

229/271

Tyr Leu Gly Asp Leu Ser Arg Tyr Gln Asn Glu Leu Ala Gly Val Asp
 180 185 190
 Thr Glu Leu Leu Ala Glu Arg Phe Tyr Tyr Gln Ala Leu Ser Val Ala
 195 200 205
 Pro Gln Ile Gly Met Pro Phe Asn Gln Leu Gly Thr Leu Ala Gly Ser
 210 215 220
 Lys Tyr Tyr Asn Val Glu Ala Met Tyr Cys Tyr Leu Arg Cys Ile Gln
 225 230 235 240
 Ser Glu Val Ser Phe Glu Gly Ala Tyr Gly Asn Leu Lys Arg Leu Tyr
 245 250 255
 Asp Lys Ala Ala Lys Met Tyr His Gln Leu Lys Lys Cys Glu Thr Arg
 260 265 270
 Lys Leu Ser Pro Gly Lys Lys Arg Cys Lys Asp Ile Lys Arg Leu Leu
 275 280 285
 Val Asn Phe Met Tyr Leu Gln Ser Leu Leu Gln Pro Lys Ser Ser Ser
 290 295 300
 Val Asp Ser Glu Leu Thr Ser Leu Cys Gln Ser Val Leu Glu Asp Phe
 305 310 315 320
 Asn Leu Cys Leu Phe Tyr Leu Pro Ser Ser Pro Asn Leu Ser Leu Ala
 325 330 335
 Ser Glu Asp Glu Glu Glu Tyr Glu Ser Gly Tyr Ala Phe Leu Pro Asp
 340 345 350
 Leu Leu Ile Phe Gln Met Val Ile Ile Cys Leu Met Cys Val His Ser
 355 360 365
 Leu Glu Arg Ala Gly Ser Lys Gln Tyr Ser Ala Ala Ile Ala Phe Thr
 370 375 380
 Leu Ala Leu Phe Ser His Leu Val Asn His Val Asn Ile Arg Leu Gln
 385 390 395 400
 Ala Glu Leu Glu Glu Gly Glu Asn Pro Val Pro Ala Phe Gln Ser Asp
 405 410 415
 Gly Thr Asp Glu Pro Glu Ser Lys Glu Pro Val Glu Lys Glu Glu Glu
 420 425 430
 Pro Asp Pro Glu Pro Pro Pro Val Thr Pro Gln Val Gly Glu Gly Arg
 435 440 445
 Lys Ser Arg Lys Phe Ser Arg Leu Ser Cys Leu Arg Arg Arg Arg His
 450 455 460
 Pro Pro Lys Val Gly Asp Asp Ser Asp Leu Ser Glu Gly Phe Glu Ser

230/271

465	470	475	480
Asp Ser Ser His	Asp Ser Ala Arg Ala Ser	Glu Gly Ser Asp Ser Gly	
	485	490	495
Ser Asp Lys Ser	Leu Glu Gly Gly Gly Thr	Ala Phe Asp Ala	Glu Thr
	500	505	510
Asp Ser Glu Met	Asn Ser Gln Glu Ser Arg Ser	Asp Leu Glu Asp Met	
	515	520	525
Glu Glu Glu Glu	Gly Thr Arg Ser Pro Thr	Leu Glu Pro Pro Arg Gly	
	530	535	540
Arg Ser Glu Ala	Pro Asp Ser Leu Asn Gly Pro	Leu Gly Pro Ser Glu	
545	550	555	560
Ala Ser Ile Ala	Ser Asn Leu Gln Ala Met Ser Thr	Gln Met Phe Gln	
	565	570	575
Thr Lys Arg Cys	Phe Arg Leu Ala Pro Thr Phe Ser	Asn Leu Leu Leu	
	580	585	590
Gln Pro Thr Thr	Asn Pro His Thr Ser Ala Ser His	Arg Pro Cys Val	
	595	600	605
Asn Gly Asp Val	Asp Lys Pro Ser Glu Pro Ala Ser	Glu Glu Gly Ser	
	610	615	620
Glu Ser Glu Gly	Ser Glu Ser Ser Gly Arg Ser Cys	Arg Asn Glu Arg	
625	630	635	640
Ser Ile Gln Glu	Lys Leu Gln Val Leu Met Ala Glu	Gly Leu Leu Pro	
	645	650	655
Ala Val Lys Val	Phe Leu Asp Trp Leu Arg Thr Asn Pro	Asp Leu Ile	
	660	665	670
Ile Val Cys Ala	Gln Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asn Arg	Leu Ser Val	
	675	680	685
Leu Leu Asn Leu	Leu Pro Ala Ala Gly Glu Leu Gln Glu	Ser Gly Leu	
	690	695	700
Ala Leu Cys Pro	Glu Val Gln Asp Leu Leu Glu Gly Cys	Glu Leu Pro	
705	710	715	720
Asp Leu Pro Ser	Ser Leu Leu Leu Pro Glu Asp Met	Ala Leu Arg Asn	
	725	730	735
Leu Pro Pro Leu	Arg Ala Ala His Arg Arg Phe Asn Phe	Asp Thr Asp	
	740	745	750
Arg Pro Leu Leu	Ser Thr Leu Glu Glu Ser Val Val Arg	Ile Cys Cys	
	755	760	765

231/271

Ile Arg Ser Phe Gly His Phe Ile Ala Arg Leu Gln Gly Ser Ile Leu
 770 775 780
 Gln Phe Asn Pro Glu Val Gly Ile Phe Val Ser Ile Ala Gln Ser Glu
 785 790 795 800
 Gln Glu Ser Leu Leu Gln Gln Ala Gln Ala Gln Phe Arg Met Ala Gln
 805 810 815
 Glu Glu Ala Arg Arg Asn Arg Leu Met Arg Asp Met Ala Gln Leu Arg
 820 825 830
 Leu Gln Leu Glu Val Ser Gln Leu Glu Gly Ser Leu Gln Gln Pro Lys
 835 840 845
 Ala Gln Ser Ala Met Ser Pro Tyr Leu Val Pro Asp Thr Gln Ala Leu
 850 855 860
 Cys His His Leu Pro Val Ile Arg Gln Leu Ala Thr Ser Gly Arg Phe
 865 870 875 880
 Ile Val Ile Ile Pro Arg Thr Val Ile Asp Gly Leu Asp Leu Leu Lys
 885 890 895
 Lys Glu His Pro Gly Ala Arg Asp Gly Ile Arg Tyr Leu Glu Ala Glu
 900 905 910
 Phe Lys Lys Gly Asn Arg Tyr Ile Arg Cys Gln Lys Glu Val Gly Lys
 915 920 925
 Ser Phe Glu Arg His Lys Leu Lys Arg Gln Asp Ala Asp Ala Trp Thr
 930 935 940
 Leu Tyr Lys Ile Leu Asp Ser Cys Lys Gln Leu Thr Leu Ala Gln Gly
 945 950 955 960
 Ala Gly Glu Glu Asp Pro Ser Gly Met Val Thr Ile Ile Thr Gly Leu
 965 970 975
 Pro Leu Asp Asn Pro Ser Val Leu Ser Gly Pro Met Gln Ala Ala Leu
 980 985 990
 Gln Ala Ala Ala His Ala Ser Val Asp Ile Lys Asp Val Leu Asp Phe
 995 1000 1005
 Tyr Lys Gln Trp Lys Glu Ile Gly
 1010 1015

<210> 124

<211> 21

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 124

ggattctctg cccgtcaca c	21
<210> 125	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 125	
cttggcacag gacccaagag	20
<210> 126	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 126	
cggaggggag aggattttct aag	23
<210> 127	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 127	
ggtccaggtc atctttatta cgcc	24
<210> 128	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 128	
gggattagga atatgggctc tg	22
<210> 129	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 129	
aatgaggaaa ctgaggcata aag	23
<210> 130	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 130	
catcacatca ttccaccccc ac	22

<210> 131
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 131
ccccctttttt gtccagctta ctc 23
<210> 132
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 132
atgtgcctgc cactacctca tc 22
<210> 133
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 133
gccactgaac caaaatcggg 20
<210> 134
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 134
actcgcacag gcacagggat 20
<210> 135
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 135
gccccgctcc aaacatcact 20
<210> 136
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 136
ttctgcctga agaagcgtca tac 23
<210> 137

<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 137
gccatcctct ctgtcaagta ccag 24
<210> 138
<211> 28
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 138
gcgcattttg agagaagttg ggtactgg 28
<210> 139
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 139
gaattcgtgg tggcatgccc ttct 24
<210> 140
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 140
aaccctcttt tctgtccatg ccag 24
<210> 141
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 141
tcttcaatac ccaggaggta cagg 24
<210> 142
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 142
gcagtccttgg atgatgggtt cc 22
<210> 143
<211> 24

<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 143
aaggagttag cagcagccta gttg 24
<210> 144
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 144
tttctatggc attccagcgg 20
<210> 145
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 145
agaagctatc aggcgttgct gaa 23
<210> 146
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 146
cttcacctgc tcattgcctg tc 22
<210> 147
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 147
tgccgtggta atgtgaatcc c 21
<210> 148
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 148
aacgacgaaa agagaaggac cc 22
<210> 149
<211> 23
<212> DNA

<213> homo sapiens
<400> 149
ggaaagtgtt agacgcagaa ggc 23
<210> 150
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 150
aaagttgcag acaaaggcgg aagc 24
<210> 151
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 151
tggacctact tcgtacatca gaggc 25
<210> 152
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 152
gacggtggga acggtttaga g 21
<210> 153
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 153
aggcttccaa cttccgctgc 20
<210> 154
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 154
cacctgcatc catagcacag c 21
<210> 155
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 155
tcggaagggt gtgaaagagg ac 22
<210> 156
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 156
cccttctttg gtttgcata ggtct 25
<210> 157
<211> 26
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 157
cgttgggtct tgatcagctt ctgttg 26
<210> 158
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 158
tgtctgttgc atgcggttca 20
<210> 159
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 159
ccacggtgta gaagagcgat ac 22
<210> 160
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 160
ggtcactgat agccgatgag g 21
<210> 161
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 161

ctcctgagct ccacgatctg	20
<210> 162	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 162	
gttggctctcc atgttccctgc ctaac	25
<210> 163	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 163	
cagcatcacc ttgacgtagc tga	23
<210> 164	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 164	
cgagcatgag gataaagccc ag	22
<210> 165	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 165	
gtagcagcca gtcagcatct tcg	23
<210> 166	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 166	
tggcaatgaa gcacccctct	20
<210> 167	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 167	
ggtccacact gctctcactt cct	23

<210> 168
<211> 28
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 168
tcacatctat caaccactgg cacctacc 28
<210> 169
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 169
gggttcactt tggctctctag tacgg 25
<210> 170
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 170
caagcaaattg caatggctgg 20
<210> 171
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 171
ggatgtgcag tgaaacttga aagg 24
<210> 172
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 172
gctgtgttct ctctggataa cccac 25
<210> 173
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 173
gccatttggg ttggatglat tgaag 25
<210> 174

<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 174
ctgggacctt ccaaaacatt ggct 24
<210> 175
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 175
cattacctga ggcctctgaa ttcgg 25
<210> 176
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 176
tccagggtaca tatcacgcgc acag 24
<210> 177
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 177
ccagatgcag gatcaaccct tctca 25
<210> 178
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 178
gtgctgtcgt ggggtgctgtg tctt 24
<210> 179
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 179
cacgtgatag atgctggtcg gg 22
<210> 180
<211> 23

<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 180
cttgataatg tgggcaaacc ctt 23
<210> 181
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 181
gcccgggaatc atgatgcttg 20
<210> 182
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 182
ggccctagga ttgtccactc a 21
<210> 183
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 183
tcaggacttg cctttgtttc gg 22
<210> 184
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 184
gtgggcctgt gcattgttgg 20
<210> 185
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 185
tagggcacccg ggatctctaa 20
<210> 186
<211> 24
<212> DNA

<213> homo sapiens
<400> 186
cctgtttgct gctgagaaca tctc 24
<210> 187
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 187
aacgctcccc tgaaaactgt aac 23
<210> 188
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 188
acagagacca aagaacccaa ga 22
<210> 189
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 189
ggatcgacat gattctgaag gtg 23
<210> 190
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 190
tctccagtgt acccatgatg gaag 24
<210> 191
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 191
cccacaagtg tgatcttgaa gtcc 24
<210> 192
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 192
cactgtgagt ttcatgcctg ctg 23
<210> 193
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 193
tcgtgggtttc ctggacatct tc 22
<210> 194
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 194
gggcttggtt ttgtgaggtt cc 22
<210> 195
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 195
cagggacttc ctttttccat cag 23
<210> 196
<211> 27
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 196
ccaagttacg tcaaagtctc aggagca 27
<210> 197
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 197
tctgaagggg tgaagttctt gaggg 25
<210> 198
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 198

aagagaagac catccacatt accc	24
<210> 199	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 199	
tgctttcact tgtgccactg ag	22
<210> 200	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 200	
cggccaagga ctggaccaga	20
<210> 201	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 201	
actccatgag catgcacaga gtagg	25
<210> 202	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 202	
actgccaatc ctgcgttcca	20
<210> 203	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 203	
cgacgtggcc attcaatcgt aca	23
<210> 204	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 204	
cgcaccacga cgaatgacgtt c	21

<210> 205
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 205
gatggacccc aggacggagt ag 22
<210> 206
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 206
gaccaatagc atctgtgcca gag 23
<210> 207
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 207
tgcttctaac cactgaggta tgagg 25
<210> 208
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 208
tcctaaacca ttcaccaaga gcc 23
<210> 209
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 209
gagcgttgct ttccttaaag acc 23
<210> 210
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 210
agcctccctg tctaticcat tc 22
<210> 211

<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 211
ggtaaagtcc tcacccctgc 20
<210> 212
<211> 18
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 212
gtggagggag gcctggac 18
<210> 213
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 213
ttaggccacg tgtctgcca 19
<210> 214
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 214
atgccacaca agccagctca c 21
<210> 215
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 215
cagcagcaga tgggaagaac tc 22
<210> 216
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 216
gctatgtctt tgcaccagcc acc 23
<210> 217
<211> 23

<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 217
gcccacctct acgtcgaaga agt 23
<210> 218
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 218
tccattgtgt cggggatctg 20
<210> 219
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 219
taccgccgag agaagcaaac 20
<210> 220
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 220
agccgagcat acacaccacc 20
<210> 221
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 221
tccagggaga tgtcttgcca 20
<210> 222
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 222
atcctacaac cgagccaacc g 21
<210> 223
<211> 20
<212> DNA

248/271

<213> homo sapiens
<400> 223
cctgctcctt ctttgccctgg 20
<210> 224
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 224
ccgctgaact cagtcaatgg c 21
<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 225
tgctgttcat ccaaccaccg 20
<210> 226
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 226
tgggcagttt gacttcagca 20
<210> 227
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 227
cactgtaggt cagtcacagc a 21
<210> 228
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 228
gtgttcgagg gagtgatagg g 21
<210> 229
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 229
cagaccctga ggittgcagaa 20
<210> 230
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 230
tgcaccaact gcgtgcagga cga 23
<210> 231
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 231
ggcaccacgg ggittgtagaa gtccc 25
<210> 232
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 232
tgttggccgg cttatggtg 20
<210> 233
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 233
ggcggagtaa ggcttgtctg t 21
<210> 234
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 234
ggagacttcc gacttcctta cagg 24
<210> 235
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 235

250/271

cctaccacta tggcttgtga tgg 23
<210> 236
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 236
ggacttgcga gacttcgtga ggag 24
<210> 237
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 237
ctgaaagagg gtctgcgtgt gg 22
<210> 238
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 238
cttctcttcc ctctattctt cgcc 24
<210> 239
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 239
cctccigacc atctcctctt cctc 24
<210> 240
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 240
ggttcttagg ctccatcctg ttig 24
<210> 241
<211> 26
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 241
gctgagtaga catgcagaig acaagc 26

251/271

<210> 242
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 242
agaccaagca cacctggcaa cg 22
<210> 243
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 243
atcttccttg tccgtctcgt cc 22
<210> 244
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 244
ccccgaggac aacctggaga tcgtt 25
<210> 245
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 245
cctcgttcgc caccgtatag ttgat 25
<210> 246
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 246
caaccacaga tcaggacag gagc 24
<210> 247
<211> 20
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 247
ggacagtggc gatttcaacc 20
<210> 248

<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 248
gctctttgtg agtgagggtg g 21
<210> 249
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 249
acaggggtgt ggacagaaat g 21
<210> 250
<211> 22
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 250
cagtgggcag cagaaaggag ag 22
<210> 251
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 251
gggaggagct gaggcaatc 19
<210> 252
<211> 25
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 252
agaaggagat cactgccctg gcacc 25
<210> 253
<211> 24
<212> DNA
<213> homo sapiens
<400> 253
cctgcttgct gatccacatc tgct 24
<210> 254
<211> 613

253/271

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 254

```

gccatggaaa aaccctcggt tatttgatta aacaaaaata aaataagctg cataggaaca      60
attttaaagt ccaaagagac accaactttg ttttaaggct gtagtagctg atacagcatc      120
tccttgctac ctctccagc ctctctgtg gaccacagtg atacattcag aagcctgtta      180
gctaacacag gagtttttga acacttttcc attggttctt cacttgctca ttgcctgtca      240
tgccctgcggc ctgcaattag taacatttta agatttaaaa tgtgaaagcc aaaagaggag      300
gggggaaaaa aacccaaaat caaccaaaca aaaactcact ttigcctaaa ggtttggggg      360
gaaatcttca tttccccacc catctactgc attgatggga ttacattac cacggcagtg      420
cccatttaaa agtggcaaat ggcagtcagc accccacccc ggacaggctt gcagtgtggt      480
ttctgcggcc aggggagtta ctacggtagt gcatattcct tataatcatgt ctgccttgga      540
caaatacaaa ttaagagggt taacttagtc attctaacat aaggcaactt gcccacatta      600
attcccccaa ttg

```

<210> 255

<211> 23

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 255

```

atccgccagg tgaaagccaa gtc

```

<210> 256

<211> 25

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 256

```

gggattcaca ttaccacggc agtgc

```

<210> 257

<211> 2237

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 257

```

atccgccagg tgaaagccaa gtctctgtac ctgcaggtag agaagctgcg gcaaaacctc      60
aacaagcttg agagcaccat cagtgccgtg cagcaggctc tggaggaggg tagagcgcta      120
gacatcctac tggcccgaga ccgcatgtg gcccaggctc aggagctgaa gaccgtgcgg      180
agcctctctg agccccagga agacgaccga gtcatgttca cccccccga tcaggcactg      240
taccttgcca tcaagctttt tggctttgtt agcagcgggg cctttgcccc actaccaag      300
gccacaggcg atggcctcaa gcgtgccctc cagggtlaagg tggcctcctt cacagtcatt      360

```



```

ggttatgacc acgatggiga gccccgcctc tcaggaggcg acctgaigtc ggctigtgtc 420
ctgggccctg atggcaacct gtttggtgca gaggtgagtg atcagcagaa tgggacatac 480
gigggtagtt accgacccca gctggagggt gagcacctgg tatctgtgac actgtgcaac 540
cagcacattg agaacagccc ttccaaggtg gtggtcaagt caggccgcag ctacgtgggc 600
attgggctcc cgggccctgag cttcggcagt gagggtgaca gcgatggcaa gctctgccgc 660
ccttggggig tgagtgtaga caaggagggc tacatcattg tcgccgaccg cagcaacaac 720
cgcatccagg tgttcaagcc ctgcggcgcc ttccaccaca aattcggcac cctgggctcc 780
cggcctgggc agttcgaccg accagccggc gtggcctgtg acgcctcacg caggatcgtg 840
gtggctgaca aggacaatca tcgcatccag atcttcacgt tcgagggcca gtacctctc 900
aagtttggtg agaaaggaac caagaatggg cagttcaact acccttggga tgtggcgggtg 960
aattctgagg gcaagatcct ggtctcagac acgaggaacc accggaicca gctgtttggg 1020
cctgatggig tcttctaaa caagtatggc ttcgaggggg ctctctggaa gcactttgac 1080
tccccacggg gigtggcctt caaccatgag ggccacttgg tggtcactga cttcaacaac 1140
caccggctcc tggttattca ccccgactgc cagtcggcac gctttctggg ctcgaggggc 1200
acaggcaatg ggcagttcct gcgcccacaa ggggtagctg tggaccagga agggcgcac 1260
attigtggcg attccaggaa ccatcgggta cagatgttg aatccaacgg cagcttctg 1320
tgcaagttag gigtcaagg cagcggcttt gggcagatgg accgccctc cggcatcgcc 1380
atcacccccg acggaatgat cgttgtggig gactttggca acaatcgaat cctcgtctc 1440
taattgcatt tcttaggtt ctgtgttgg ggtgtgtgtg cgtgtctctc tctctctc 1500
tctcttctc tttctctc ttttgaatt tcaaagaaga aacagtctca gggaaattc 1560
tttttcttt ttttttita aagagaacaa gaaaagtaca acattgctta agtcctacct 1620
catctttatt tttttacaga tgaatgtact tatctttct gcagggattg agcctgtgaa 1680
gtgataattt ctatctacct cataaatctt tacatttct tctgcaacag gccctcttc 1740
cctctcagtt ggagtttgca ttccctctt cccctgcgtg gggcatgata tgcacaagcc 1800
tggcatctgt atggctggga gggcacigga tgtgtgtgtt ggggtgtatt ctgtagattg 1860
agccaaggaa acacaaaaaa aaactactaa gtaaaaaaac aaaaaactat aaaacatgga 1920
aaaaatagga ttgaaatgc ataattatag aatacctgtg ttcttgagaa tacigtatt 1980
atggggttta gattatgttg tgtgttttg atcttttgg aaaatcttct ctttttaa 2040
gctgcaacag agaaatttcc tctgttctt gtttatactt cttaattgta ttgtccaagg 2100
cagacatgat ataaggaata tgcactaccg tagtaactcc cctggccgca gaaaccacac 2160
tgcaagcctg tccgggggtg ggtgtgact gccatttggc acttttaa 2220
gtggtaatgt gaatccc 2237

```

<210> 258

<211> 27

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 258

255/271

atggcttcgt tccccgagac cgatttc 27
 <210> 259
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 259
 gaagacgagg attcgattgt igccaaagtc cacc 34
 <210> 260
 <211> 2604
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 260
 atggcttcgt tccccgagac cgatttccag atctgcttgc tgtgcaagga gatgtgcggc 60
 tcgccggcgc cgctctcctc caactcgtcc gcgtcgtcgt cctcctcgca gacgtccacg 120
 tcgtcggggg gcggcggcgg gggccctggg gcggcggcgc gccgcctaca cgtcctgccc 180
 tgccctgcacg ccttctgccg cccctgcctc gaggcgcacc ggctgccggc ggccggcggc 240
 ggccgcggcgg gagagccgct caagctgcgc tgccccgtgt gcgaccagaa agtagtgcta 300
 gccgaggcgg cgggtatgga cgcgctgcct tcgtccgcct tcctgcttaa caacctgctc 360
 gacgcggtgg tggccactgc cgacgagccg ccgcccaaga acgggcgcgc cggcgctccg 420
 gcgggagcgg gcggccacag caaccaccgg caccacgctc accacgcgca cccgcgcgcg 480
 tccgcctccg cgccgccact cccgcaggcg ccgcagccgc ccgcgccttc ccgtcggca 540
 cccggcggcc ctgccgttc cccgtcggcg ctgctgtctc gccgtcctca cggctgcagc 600
 tcgtgcgatg agggcaacgc agcttcttcg cgtgcctcgc actgccagga gcacctgtgc 660
 gacaactgcg tccgagcgca ccagcgcgtg gcctcacca aggaccacta catcgagcgc 720
 ggcccgccgg gtcccgtgc cgcagcagcg gcgcagcagc tcgggctcgg gccgcccitt 780
 cccggcccgc cttctccat cctctcagtg ttcccgagc gccctcggtt ctgccagcac 840
 caccagacg aggtgctgca cctgtactgt gacacttgct ctgtacccat ctgtcgtgag 900
 tgcacaatgg gccggcatgg gggccacagc ttcattctacc tccaggaggc actgcaggac 960
 tcacgggcac tcaccatcca gctgtctggca gatgcccgagc agggacgaca ggcaatccag 1020
 ctgagcatcg agcaggccca gacggctggcg gaacaggctg agatgaaggc gaaggctgtg 1080
 cagtcggagg tcaaagccgt gactgcgagg cataagaaag ccttgaggga acgcgagtgt 1140
 gagctgctgt ggaaggtaga aaagatccgc caggtagaaag ccaagtcctt gtacctgcag 1200
 gtggagaagc tgcggcaaaa cctcaacaag cttagagagca ccatcagtgc cgtgcagcag 1260
 gtcctggagg agggtagagc gctagacatc ctactggccc gagaccgat gctggcccag 1320
 gtgcaggagc tgaagaccgt gcggagcctc ctgcagcccc aggaagacga ccgagtcatg 1380
 ttacacccc ccgactcaggc actgtacctt gccatcaagt cttttggctt tgttagcagc 1440
 ggggcctttg cccactcac caaggccaca ggcgatggcc tcaagcgtgc cctccagggt 1500

256/271

```

aagggtggcct ccttcacagt cattggttat gaccacgatg gtgagccccg cctctcagga 1560
ggcgacctga tgtcggctgt ggtcctgggc cctgatggca acctgtttgg tgcagagggtg 1620
agtgatcagc agaatgggac atacgtggtg agttaccgac cccagctgga gggtaggcac 1680
ctggtatctg tgacactigc caaccagcac attgagaaca gccctttcaa ggtggtaggc 1740
aagtcaggcc gcagctacgt gggcattggg ctcccgggcc tgagcttcgg cagttagggt 1800
gacagcgatg gcaagctcig ccgcccttgg ggtgtgagt tagacaagga gggctacatc 1860
attgtcgccg accgcagcaa caaccgcac cagggtttca agccctgcgg cgccttcac 1920
cacaaattcg gcaccttggg ctcccgccct gggcagttcg accgaccagc cggcgtggcc 1980
tgtgacgcct cacgcaggat cgtggtaggt gacaaggaca atcatcgcat ccagatcttc 2040
acgttcgagg gccagttcct cctcaagttt ggtgagaaaag gaaccaagaa tgggcagttc 2100
aactaccttt gggatgtggc ggtgaattct gagggcaaga tcctggtctc agacacgagg 2160
aaccaccgga tccagctgtt tgggcctgat ggtgtcttcc taaacaagta tggcttcgag 2220
ggggctctct ggaagcactt tgactcccca cggggtgtgg ccttcaacca tgagggccac 2280
ttggtagtca ctgacttcaa caaccaccgg ctccigtta ttacccccga ctgccagtcg 2340
gcacgccttc tgggctcgga gggcacaggc aatgggcagt tcctgcgcc acaaggggta 2400
gctgtggacc aggaagggcg catcattgtg gcggttcca ggaaccatcg ggtacagatg 2460
tttgaatcca acggcagctt cctgtgcaag tttaggtctc aaggcagcgg ctttgggcag 2520
atggaccgcc ctcccgcat cgccatcacc cccgacggaa tgatcgttgt ggtggacttt 2580
ggcaacaatc gaatcctcgt cttc 2604

```

<210> 261

<211> 649

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 261

```

tttttttttt tttttttttt tttttttttt ttttttaaag gccaacgtta tatgttttat 60
ttttaatcaa glaatitttt taaacctcaa catatccata attgacagaa taagacatta 120
ggcatgaaat gagaatataa aaccagagt gtacagaaag gcaaacagtg cttcagtcct 180
tccagatgac tgcatgcgag tgaaacgcat tccaaacatc tacccttttt ttgtctttta 240
aaaacataca gticaagtgt ttttattttc acttgtaaac aacatgagtc aaaatggaca 300
atgaggiaat cttaaatacta cacaggataa tttaaaaaca ctagataaaa caccattatt 360
aaagacatat aaaaatcagg gttcactttg gtctctagta cggttagttg ttaataccaa 420
aaagcaacac atactaatig aagccagctt ggtggtaggt gccagtgggt gatagatgtg 480
attcaagagg tagicaacac catcattttc aagctggtaa ctctcacaag tgttaagcca 540
cagatgcatt aaataatcata atacttttca cagtagagta ctttaccata acttgtagct 600
ttgttccaaa tataaaattt aaaaatgaat catagggtcaa ctctcact 649

```

<210> 262

<211> 25

257/271

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 262

gggttcacitt tggctctctag tacgg

25

<210> 263

<211> 3087

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 263

atgcgcggac	tgaccacagcg	gccggcgcgg	cggcgccggg	cggacttaat	cgcgggcgca	60
gcgcgaggct	cgggacccag	agcaccacct	accggcggca	cggtcggcgc	agcaggcccc	120
agaagggcgg	ggaacgctgt	caagcccagg	ggcacttcgg	cgaggagccc	cacccgccct	180
ccagctgacc	ctcagctgtg	gcccacatcc	ggggcccaga	gcgccgcgga	aacgccgaag	240
cccggccggc	agatagcgcg	gaaagcgaag	aaggaagtgc	ccgtccctcc	taaagccgaa	300
gccaaagcga	agtctttaaa	ggccaagaag	gcagtgttga	aagggtgtccg	cagccacaaa	360
aaaaagaaga	tccgcacgtc	acccacctta	cggcggccca	agacaccgcg	actccggaga	420
cagcccaaat	atcctcggaa	gagcgctcct	aggagaaaca	agcttgacca	ctatgctatc	480
atcaagtttc	tgctgaccac	tgagtctgcc	atgaagaaga	tagaagacaa	taacacactt	540
gtgttcattg	tggatgttaa	agccaacaag	caccagatta	aacaggctgt	gaagaagctc	600
tatgacaaag	atgtgggtcaa	ggtcaacacc	ctgattcggc	ctgatggaga	gaagaaggcg	660
ccgcagccgc	ccgcgccttc	ccgtcggca	cccggcggcc	ctgccgcttc	cccgtcggcg	720
ctgctgctcc	gccgtcctca	cggctgcagc	tcgtgcgatg	agggcaacgc	agcttcttcg	780
cgtcgcctcg	acigccagga	gcacctgtgc	gacaactgcg	tccgagcgca	ccagcgcgtg	840
cgcctcacca	aggaccacta	catcgagcgc	ggcccgcggg	gtcccgggtgc	cgcagcagcg	900
gcgcagcagc	tcgggctcgg	gccgcccctt	cccggcccgc	ccttctccat	cctctcagtg	960
tttcccagagc	gcctcggctt	ctgccagcac	cacgacgacg	agttggggct	tttctactagt	1020
tcgtgtccctc	cagagtccga	aaggcctgca	ggctccgtgg	cccagccggc	atccgggcgg	1080
ggaatccaag	gcgaggaatc	cgaggtcgcc	gtccccggaa	cagctggccg	cgggcccgcct	1140
gcgtgccgcg	ggtcccggga	gaggcgggcg	caggctagag	cagcaaagga	aactttcttg	1200
gtacattcct	acatccaggc	cactaatatc	agactaggta	acacagtctt	aacaactttt	1260
ctggataaatg	aagctaagat	tcaggggcaaa	ctctcatgcc	aggaggtgct	gcacctgtac	1320
tgtgacactt	gctctgtacc	catctgtcgt	gagtgcacaa	tgggcccggca	tggggggccac	1380
agcttcatct	acctccagga	ggcactgcag	gactcacggg	cactcaccat	ccagctgctg	1440
gcagatgccc	agcagggacg	acaggcaatc	cagacaaagc	agaagaagct	gcttctgcag	1500
ctgagcatcg	agcaggccca	gacggctggcg	gaacagggtgg	agatgaaggc	gaaggttgtg	1560
cagtcggagg	tcaaagccgt	gacggcgagg	cataagaaaag	ccctggagga	acgcgagtgt	1620
gagctgctgt	ggaaggtaga	aaagatccgc	caggtagaaag	ccaagtctct	gtacctgcag	1680

258/271

```

gtggagaagc tgcggcaaaa cctcaacaag cttagagagca ccaicagtgc cgtgcagcag 1740
gtcctggagg agggtagagc gctagacatc ctactggccc gagaccggat gctggcccag 1800
gtgcaggagc tgaagaccgt gcggagccctc ctgcagcccc aggaagacga ccgagtcatg 1860
ttcacacccc ccgatcaggc actgtacctt gccatcaagt cttttggctt tgttiagcagc 1920
ggggcccttg cccactcac caaggccaca ggcatggcc tcaagcgtgc cctccagggt 1980
aaggiggcct ccttcacagt cattggttat gaccacgatg gtgagccccg cctctcagga 2040
ggcgacctga tgtcggctgt ggtcctgggc cctgatggca acctgtttgg tgcagagggt 2100
agtgatcagc agaatgggac atacgtggtg agttaccgac ccagctgga gggtagcac 2160
ciggatctg tgacactgtg caaccagcac attgagaaca gccctttcaa ggtgggtggc 2220
aagtcaggcc gcagctacgt gggcattggg ctcccgggcc tgagcttcgg cagtgagggt 2280
gacagcgatg gcaagctctg ccgcccttgg ggtgtgagt tagacaagga gggctacatc 2340
attgtcgccg accgcagcaa caaccgcac caggtgttca agccctgcgg cgccttcac 2400
cacaaattcg gcacccctggg ctcccggcct gggcagttcg accgaccagc cggcgtggcc 2460
tgtgacgcct cacgcaggat cgtgggtggc gacaaggaca atcatcgcat ccagatcttc 2520
acgttcgagg gccagttcct cctcaagttt ggtgagaaag gaaccaagaa tgggcagttc 2580
aactaccctt gggatgtggc ggtgaattct gagggcaaga tcctggtctc agacacgagg 2640
aaccaccgga tccagctgtt tgggctgat ggtgtcttcc taaacaagta tggcttcgag 2700
ggggctctct ggaagcactt tgactcccca cggggtgtgg cttcaacca tgagggccac 2760
ttgggtgtca ctgacttcaa caaccaccgg ctcttggtta ttaccccga ctgccagtcg 2820
gcacgcttcc tgggctcggg gggcacaggc aatgggcagt tcctgcgccc acaaggggta 2880
gctgtggacc aggaagggcg calcatgtg gcggattcca ggaaccatcg ggtacagatg 2940
tttgaatcca acggcagctt cctgtgcaag ttigtgtctc aaggcagcgg ctttgggcag 3000
atggaccgcc ctccggcat cgccatcacc cccgacggaa tgatcgttgt ggtggacttt 3060
ggcaacaatc gaatccctgt ctcttaa 3087

```

<210> 264

<211> 209

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

```

Met Gly Ser Val Ser Asn Gln Gln Phe Ala Gly Gly Cys Ala Lys Ala
1           5           10           15
Ala Glu Glu Ala Pro Glu Glu Ala Pro Glu Asp Ala Ala Arg Ala Ala
20           25           30
Asp Glu Pro Gln Leu Leu His Gly Ala Gly Ile Cys Lys Trp Phe Asn
35           40           45
Val Arg Met Gly Phe Gly Phe Leu Ser Met Thr Ala Arg Ala Gly Val
50           55           60

```

259/271

Ala Leu Asp Pro Pro Val Asp Val Phe Val His Gln Ser Lys Leu His
65 70 75 80
Met Glu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Gly Glu Ala Val Glu Phe Thr
85 90 95
Phe Lys Lys Ser Ala Lys Gly Leu Glu Ser Ile Arg Val Thr Gly Pro
100 105 110
Gly Gly Val Phe Cys Ile Gly Ser Glu Arg Arg Pro Lys Gly Lys Ser
115 120 125
Met Gln Lys Arg Arg Ser Lys Gly Asp Arg Cys Tyr Asn Cys Gly Gly
130 135 140
Leu Asp His His Ala Lys Glu Cys Lys Leu Pro Pro Gln Pro Lys Lys
145 150 155 160
Cys His Phe Cys Gln Ser Ile Ser His Met Val Ala Ser Cys Pro Leu
165 170 175
Lys Ala Gln Gln Gly Pro Ser Ala Gln Gly Lys Pro Thr Tyr Phe Arg
180 185 190
Glu Glu Glu Glu Glu Ile His Ser Pro Thr Leu Leu Pro Glu Ala Gln
195 200 205
Asn

<210> 265

<211> 227

<212> PRT

<213> *Caenorhabditis elegans*

<400> 265

Met Ser Thr Val Val Ser Glu Gly Arg Asn Asp Gly Asn Asn Arg Tyr
1 5 10 15
Ser Pro Gln Asp Glu Val Glu Asp Arg Leu Pro Asp Val Val Asp Asn
20 25 30
Arg Leu Thr Glu Asn Met Arg Val Pro Ser Phe Glu Arg Leu Pro Ser
35 40 45
Pro Thr Pro Arg Tyr Phe Gly Ser Cys Lys Trp Phe Asn Val Ser Lys
50 55 60
Gly Tyr Gly Phe Val Ile Asp Asp Ile Thr Gly Glu Asp Leu Phe Val
65 70 75 80
His Gln Ser Asn Leu Asn Met Gln Gly Phe Arg Ser Leu Asp Glu Gly
85 90 95

260/271

Glu Arg Val Ser Tyr Tyr Ile Gln Glu Arg Ser Asn Gly Lys Gly Arg
 100 105 110

Glu Ala Tyr Ala Val Ser Gly Glu Val Glu Gly Gln Gly Leu Lys Gly
 115 120 125

Ser Arg Ile His Pro Leu Gly Arg Lys Lys Ala Val Ser Leu Arg Cys
 130 135 140

Phe Arg Cys Gly Lys Phe Ala Thr His Lys Ala Lys Ser Cys Pro Asn
 145 150 155 160

Val Lys Thr Asp Ala Lys Val Cys Tyr Thr Cys Gly Ser Glu Glu His
 165 170 175

Val Ser Ser Ile Cys Pro Glu Arg Arg Arg Lys His Arg Pro Glu Gln
 180 185 190

Val Ala Ala Glu Glu Ala Glu Ala Ala Arg Met Ala Ala Glu Lys Ser
 195 200 205

Ser Pro Thr Thr Ser Asp Asp Asp Ile Arg Glu Lys Asn Ser Asn Ser
 210 215 220

Ser Asp Glu

225

<210> 266

<211> 195

<212> PRT

<213> *Xenopus laevis*

<400> 266

Met Gly Ser Val Ser Asn Gln Glu Ile Thr Glu Gly Leu Pro Lys Ser
 1 5 10 15

Leu Asp Gly Thr Ala Asp Ile His Lys Ser Asp Lys Ser Val Ile Phe
 20 25 30

Gln Gly Ser Gly Val Cys Lys Trp Phe Asn Val Arg Met Gly Phe Gly
 35 40 45

Phe Leu Thr Met Thr Lys Lys Glu Gly Thr Asp Leu Glu Thr Pro Leu
 50 55 60

Asp Val Phe Val His Gln Ser Lys Leu His Met Glu Gly Phe Arg Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Glu Gly Glu Ser Val Glu Phe Thr Phe Lys Lys Ser Ser Lys
 85 90 95

Gly Leu Glu Ser Thr Gln Val Thr Gly Pro Gly Gly Ala Pro Cys Ile
 100 105 110

261/271

Gly Ser Glu Arg Arg Pro Lys Val Lys Gly Gln Gln Lys Arg Arg Gln
 115 120 125
 Arg Gly Asp Arg Cys Tyr Asn Cys Gly Gly Leu Asp His His Ala Lys
 130 135 140
 Glu Cys Lys Leu Pro Pro Gln Pro Lys Lys Cys His Phe Cys Gln Asn
 145 150 155 160
 Pro Asn His Met Val Ala Gln Cys Pro Glu Lys Ala Met Gln Ala Ala
 165 170 175
 Asn Leu Glu Asp Gln Pro Ile Thr Glu Glu Gln Glu Leu Ile Pro Glu
 180 185 190

Ile Met Glu
 195

<210> 267

<211> 195

<212> PRT

<213> *Drosophila melanogaster*

<400> 267

Met Glu Asn Val Gln Leu Glu Asn Gly Leu Glu Arg Arg Thr Thr Ser
 1 5 10 15
 Gln Ser Ser Thr Ser Ser Ala Asn Pro Ala Asn Leu Ala Ser Pro Thr
 20 25 30
 Glu Glu Cys Gly Cys Val Arg Leu Gly Lys Cys Lys Trp Phe Asn Val
 35 40 45
 Ala Lys Gly Trp Gly Phe Leu Thr Pro Asn Asp Gly Gly Gln Glu Val
 50 55 60
 Phe Val His Gln Ser Val Ile Gln Met Ser Gly Phe Arg Ser Leu Gly
 65 70 75 80
 Glu Gln Glu Glu Val Glu Phe Glu Cys Gln Arg Thr Ser Arg Gly Leu
 85 90 95
 Glu Ala Thr Arg Val Ser Ser Arg His Gly Gly Ser Cys Gln Gly Ser
 100 105 110
 Thr Tyr Arg Pro Arg Ile Asn Arg Arg Thr Arg Arg Met Arg Cys Tyr
 115 120 125
 Asn Cys Gly Glu Phe Ala Asn His Ile Ala Ser Glu Cys Ala Leu Gly
 130 135 140
 Pro Gln Pro Lys Arg Cys His Arg Cys Arg Gly Glu Asp His Leu His
 145 150 155 160

Ala	Asp	Cys	Pro	His	Lys	Asn	Val	Thr	Gln	Ser	His	Ser	Asn	Ser	Lys	
				165					170					175		
Ser	Ile	Ser	Asn	Asn	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Ala	Gln	Glu	Lys	Ser	Glu	
				180					185					190		
Glu	Ala	Thr														
		195														
<210>	268															
<211>	209															
<212>	PRT															
<213>	Mus musculus															
<400>	268															
Met	Gly	Ser	Val	Ser	Asn	Gln	Gln	Phe	Ala	Gly	Gly	Cys	Ala	Lys	Ala	
1				5					10				15			
Ala	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Glu	Ala	Pro	Pro	Asp	Ala	Ala	Arg	Ala	Ala	
			20					25				30				
Asp	Glu	Pro	Gln	Leu	Leu	His	Gly	Ala	Gly	Ile	Cys	Lys	Trp	Phe	Asn	
			35					40				45				
Val	Arg	Met	Gly	Phe	Gly	Phe	Leu	Ser	Met	Thr	Ala	Arg	Ala	Gly	Val	
		50					55				60					
Ala	Leu	Asp	Pro	Pro	Val	Asp	Val	Phe	Val	His	Gln	Ser	Lys	Leu	His	
65					70					75				80		
Met	Glu	Gly	Phe	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	Gly	Glu	Ala	Val	Glu	Phe	Thr	
			85					90				95				
Phe	Lys	Lys	Ser	Ala	Lys	Gly	Leu	Glu	Ser	Ile	Arg	Val	Thr	Gly	Pro	
			100					105				110				
Gly	Gly	Val	Phe	Cys	Ile	Gly	Ser	Glu	Arg	Arg	Pro	Lys	Gly	Lys	Asn	
			115					120				125				
Met	Gln	Lys	Arg	Arg	Ser	Lys	Gly	Asp	Arg	Cys	Tyr	Asn	Cys	Gly	Gly	
		130					135				140					
Leu	Asp	His	His	Ala	Lys	Glu	Cys	Lys	Leu	Pro	Pro	Gln	Pro	Lys	Lys	
145					150					155				160		
Cys	His	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile	Asn	His	Met	Val	Ala	Ser	Cys	Pro	Leu	
			165					170				175				
Lys	Ala	Gln	Gln	Gly	Pro	Ser	Ser	Gln	Gly	Lys	Pro	Ala	Tyr	Phe	Arg	
			180					185				190				
Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ile	His	Ser	Pro	Ala	Leu	Leu	Pro	Glu	Ala	Gln	
		195					200				205					

263/271

Asn

<210> 269

<211> 30

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 269

cgaattcatg ggggccccgc tcgccgtagc

30

<210> 270

<211> 30

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 270

cctcgaggag gctgcaggcc tcctggtcca

30

<210> 271

<211> 21

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 271

ttcgaacgcc agcacatgga c

21

<210> 272

<211> 21

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 272

gctagttatt gctcagcggg g

21

<210> 273

<211> 2233

<212> DNA

<213> homo sapiens

<221> CDS

<222> (281)..(1768)

<400> 273

cgattggagc gggccgcagc cagcgcaccc agaccctgcg ctgccctcgg acggccgggc 60

gccgagcccc agctgcggag gccgacggca cccggccccg agcgcctcga cgccgagccg 120

cgcgcgctt ctccgccagg cccggcgggc gggagcgggg gcgagggagc aggagcggcc 180

agtgcctccg acacccccgg cccggcaccc ccggcccggc atcccccgcc gccgcccggc 240

264/271

```

ccgcctcaag gccgcccgt ccccgaggt ggacgcggcc atgggcccag gggcgcgcgt 300
gctgctgctg ctgagccctgc tgcactgcgc cgggggcagc gagggcagga agacctggcg 360
gcgcccgggt cagcagccgc ctccctcccc gcggaccgag gcggcgccgg cggccggaca 420
ccccgtggag agcttccccgc tggacttcac ggccgtggag ggtaacatgg acagcttcac 480
ggcgcaagtc aagagccctgg cgcagtcctt gtacccctgc tccgcgcagc agctcaacga 540
ggacctgcgc ctgcacctcc tactcaacac ctccgtgacc tgcaacgacg gcagccccgc 600
cggctactac ctgaaggagt ccaggggcag ccggcggtgg ctccctcttc tggaaggcgg 660
ctggctactgc ttcaaccgcg agaactgcga ctccagatac gacaccaatgc ggccctcat 720
gagctccggg gactggccgc gcactcgac aggcacaggg atccgttcct cacagccgga 780
ggagaacccc tactgggtgga acgcaaacat ggtcttcac ccctactgct ccagtgaatg 840
ttggagcggg gcttcaccca agtctgagaa gaacgagtac gccttcacatg gcgcccctcat 900
catccaggag gtggcgcggg agcttctggg cagagggtcg agcggggcca aggtgctgct 960
gctggccggg agcagcgcgg ggggcaccgg ggtgctcctg aatgtggacc gtgtggctga 1020
gcagctggag aagctgggct acccagccat ccaggctgca ggccctggctg actccggctg 1080
gttccctggac aacaagcagt atcgccacac agactgcgtc gacacgatca cgtgcgcgcc 1140
cacggaggcc atccgccgtg gcatcaggta ctggaacggg gtggctccgg agcgtgccg 1200
acgccagttc caggagggcg aggagtggaa ctgcttcttt ggctacaagg tctaccgac 1260
cctgcgtgc ccgtgttcg tggcgcagtg gctgtttgac gaggcacagc tgacgggtgga 1320
caacgtgcac ctgacggggc agccgggtgca ggagggcctg cggctgtaca tccagaacct 1380
cggccgcgag ctgcgccaca cactcaagga cgtgccggcc agctttgccc ccgctgcct 1440
ctcccatgag atcatcatcc ggagccactg gacggatgtc caggtgaagg ggacgtcgt 1500
gccccgagca ctgcactgct gggacaggag cctccatgac agccacaagg ccagcaagac 1560
ccccctcaag ggctgccccg tccacctggt ggacagctgc ccctggcccc actgcaaccc 1620
ctcatgcccc accgtccgag accagttcac ggggcaagag atgaacgtgg ccagttcct 1680
catgcacatg ggcttcgaca tgcagacggt ggcccagccg cagggactgg agcccagta 1740
gctgctgggg atgtgagca acggaagcta ggcagactgt ctggaggagg agccggcact 1800
gaggggcccc gacaccgct gcccagtc cactcacc cccaccagca ggccctcccg 1860
tctcttcggg acagggcccc agccgtcccc cctgtctggg tctgcccact gccctcctgc 1920
cccggctttc cctgccccct tcccacagcc cagccagaga caagggacct gctgtcatcc 1980
ccatctgtgg cctgggggtc ctccctgaca acgagggggg agccagaaga gaagcactgg 2040
attcctcagt ccaccagctc agacagcacc caccggcccc acccatcaag cctttttata 2100
ttattttata aagtacitt tttattactt taatttttta aaaaaaggaa aataagaata 2160
tatgatgaat gatattgitt tgtaactttt taaaaatgat tttaaagaga caaaaaagaa 2220
aaaaaaaaaa aaa 2233

```

<210> 274

<211> 496

<212> PRT

265/271

<213> homo sapiens

<400> 274

```

Met Gly Arg Gly Val Arg Val Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu His Cys
1           5           10           15
Ala Gly Gly Ser Glu Gly Arg Lys Thr Trp Arg Arg Arg Gly Gln Gln
20           25           30
Pro Pro Pro Pro Pro Arg Thr Glu Ala Ala Pro Ala Ala Gly Gln Pro
35           40           45
Val Glu Ser Phe Pro Leu Asp Phe Thr Ala Val Glu Gly Asn Met Asp
50           55           60
Ser Phe Met Ala Gln Val Lys Ser Leu Ala Gln Ser Leu Tyr Pro Cys
65           70           75           80
Ser Ala Gln Gln Leu Asn Glu Asp Leu Arg Leu His Leu Leu Leu Asn
85           90           95
Thr Ser Val Thr Cys Asn Asp Gly Ser Pro Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys
100          105          110
Glu Ser Arg Gly Ser Arg Arg Trp Leu Leu Phe Leu Glu Gly Gly Trp
115          120          125
Tyr Cys Phe Asn Arg Glu Asn Cys Asp Ser Arg Tyr Asp Thr Met Arg
130          135          140
Arg Leu Met Ser Ser Arg Asp Trp Pro Arg Thr Arg Thr Gly Thr Gly
145          150          155          160
Ile Leu Ser Ser Gln Pro Glu Glu Asn Pro Tyr Trp Trp Asn Ala Asn
165          170          175
Met Val Phe Ile Pro Tyr Cys Ser Ser Asp Val Trp Ser Gly Ala Ser
180          185          190
Ser Lys Ser Glu Lys Asn Glu Tyr Ala Phe Met Gly Ala Leu Ile Ile
195          200          205
Gln Glu Val Val Arg Glu Leu Leu Gly Arg Gly Leu Ser Gly Ala Lys
210          215          220
Val Leu Leu Leu Ala Gly Ser Ser Ala Gly Gly Thr Gly Val Leu Leu
225          230          235          240
Asn Val Asp Arg Val Ala Glu Gln Leu Glu Lys Leu Gly Tyr Pro Ala
245          250          255
Ile Gln Val Arg Gly Leu Ala Asp Ser Gly Trp Phe Leu Asp Asn Lys
260          265          270
Gln Tyr Arg His Thr Asp Cys Val Asp Thr Ile Thr Cys Ala Pro Thr

```

266/271

275	280	285
Glu Ala Ile Arg Arg Gly Ile Arg Tyr Trp Asn Gly Val Val Pro Glu		
290	295	300
Arg Cys Arg Arg Gln Phe Gln Glu Gly Glu Glu Trp Asn Cys Phe Phe		
305	310	315
Gly Tyr Lys Val Tyr Pro Thr Leu Arg Cys Pro Val Phe Val Val Gln		
325	330	335
Trp Leu Phe Asp Glu Ala Gln Leu Thr Val Asp Asn Val His Leu Thr		
340	345	350
Gly Gln Pro Val Gln Glu Gly Leu Arg Leu Tyr Ile Gln Asn Leu Gly		
355	360	365
Arg Glu Leu Arg His Thr Leu Lys Asp Val Pro Ala Ser Phe Ala Pro		
370	375	380
Ala Cys Leu Ser His Glu Ile Ile Ile Arg Ser His Trp Thr Asp Val		
385	390	395
Gln Val Lys Gly Thr Ser Leu Pro Arg Ala Leu His Cys Trp Asp Arg		
405	410	415
Ser Leu His Asp Ser His Lys Ala Ser Lys Thr Pro Leu Lys Gly Cys		
420	425	430
Pro Val His Leu Val Asp Ser Cys Pro Trp Pro His Cys Asn Pro Ser		
435	440	445
Cys Pro Thr Val Arg Asp Gln Phe Thr Gly Gln Glu Met Asn Val Ala		
450	455	460
Gln Phe Leu Met His Met Gly Phe Asp Met Gln Thr Val Ala Gln Pro		
465	470	475
Gln Gly Leu Glu Pro Ser Glu Leu Leu Gly Met Leu Ser Asn Gly Ser		
485	490	495

<210> 275

<211> 31

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 275

caccgaattc atgggccgag ggggtgcgcgt g

<210> 276

<211> 30

<212> DNA

<213> homo sapiens

267/271

<400> 276
 ctcgaggctt ccgttgctca gcatccccag 30
 <210> 277
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 277
 gaattcatgc ggcgcctcat gagctcccgg ga 32
 <210> 278
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 278
 caccatggga tttggattca tctccaatgat 30
 <210> 279
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 279
 tgtctttttc cttttttgaa ctgaaggccc c 31
 <210> 280
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 280
 Pro Glu Ala Glu Thr Arg Gly Ala Lys Arg Ile Ser Pro Ala
 1 5 10
 <210> 281
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 281
 ggatccatgg gctgtctctg gggctctggct ctgc 34
 <210> 282
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> homo sapiens

268/271

<400> 282

ctcggaggcct ctcctgacac gcagtaagga gacc

34

<210> 283

<211> 402

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 283

Gln Leu Ser Cys Gln Gly Leu Lys Val Phe Ala Gly Gly Lys Leu Pro

1 5 10 15 ..

Gly Pro Ala Val Glu Gly Pro Ser Ala Thr Gly Pro Glu Ile Ile Arg

20 25 30

Ser Pro Gln Asp Asp Ala Ser Ser Pro His Leu Gln Val Met Leu Gln

35 40 45

Ile His Leu Pro Gly Arg His Thr Leu Phe Val Arg Ala Met Ile Asp

50 55 60

Ser Gly Ala Ser Gly Asn Phe Ile Asp His Glu Tyr Val Ala Gln Asn

65 70 75 80

Gly Ile Pro Leu Arg Ile Lys Asp Trp Pro Ile Leu Val Glu Ala Ile

85 90 95

Asp Gly Arg Pro Ile Ala Ser Gly Pro Val Val His Glu Thr His Asp

100 105 110

Leu Ile Val Asp Leu Gly Asp His Arg Glu Val Leu Ser Phe Asp Val

115 120 125

Thr Gln Ser Pro Phe Phe Pro Val Val Leu Gly Val Arg Trp Leu Ser

130 135 140

Thr His Asp Pro Asn Ile Thr Trp Ser Thr Arg Ser Ile Val Phe Asp

145 150 155 160

Ser Glu Tyr Cys Arg Tyr His Cys Arg Met Tyr Ser Pro Ile Pro Pro

165 170 175

Ser Leu Pro Pro Pro Ala Pro Gln Pro Pro Leu Tyr Tyr Pro Val Asp

180 185 190

Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Pro Val Arg Tyr Tyr Tyr Val Gln Asn Val

195 200 205

Tyr Thr Pro Val Asp Glu His Val Tyr Pro Asp His Arg Leu Val Asp

210 215 220

Pro His Ile Glu Met Ile Pro Gly Ala His Ser Ile Pro Ser Gly His

225 230 235 240

269/271

Val Tyr Ser Leu Ser Glu Pro Glu Met Ala Ala Leu Arg Asp Phe Val
245 250 255

Ala Arg Asn Val Lys Asp Gly Leu Ile Thr Pro Thr Ile Ala Pro Asn
260 265 270

Gly Ala Gln Val Leu Gln Val Lys Arg Gly Trp Lys Leu Gln Val Ser
275 280 285

Tyr Asp Cys Arg Ala Pro Asn Asn Phe Thr Ile Gln Asn Gln Tyr Pro
290 295 300

Arg Leu Ser Ile Pro Asn Leu Glu Asp Gln Ala His Leu Ala Thr Tyr
305 310 315 320

Thr Glu Phe Val Pro Gln Ile Pro Gly Tyr Gln Thr Tyr Pro Thr Tyr
325 330 335

Ala Ala Tyr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Phe Ala Trp Tyr Pro Val Gly
340 345 350

Arg Asp Gly Gln Gly Arg Ser Leu Tyr Val Pro Val Met Ile Thr Trp
355 360 365

Asn Pro His Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Val Pro Gln Tyr Pro Pro Pro
370 375 380

Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ser Tyr Ser
385 390 395 400

Thr Leu

<210> 284

<211> 30

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 284

ggatccatga ccgaacgaag aagggacgag

30

<210> 285

<211> 30

⟨212⟩ DNA

<213> homo sapiens

<400> 285

tctagacagg gtactgtaag atggaggcgg

30

<210> 286

<211> 28

⟨212⟩ DNA

270/271

<213> homo sapiens

<400> 286

ggatccaatct tccgggcaga cacaccct

28

<210> 287

<211> 29

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 287

ctcgagtgcc attcagggtt cggacagtg

29

<210> 288

<211> 26

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 288

gaattcatgg agggctctggg ccgctc

26

<210> 289

<211> 25

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 289

ctcgagggtg ggggccagct cgaag

25

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 290

Lys Asp Asp Tyr Tyr Arg Arg Pro Leu Arg Val Leu Arg Ala Arg Gln

1

5

10

15

<210> 291

<211> 30

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 291

cgggatccat gticctctcc atcctagtgg

30

<210> 292

<211> 29

<212> DNA

271/271

<213> homo sapiens

<400> 292

cgctcgagac accttttcg ggttgttc

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011650

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12N15/12, C12Q1/68, C07K14/82, A61K31/711, C07K16/32, C12N5/10, G01N33/15, G01N33/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12N15/12, C12Q1/68, C07K14/82, A61K31/711, C07K16/32, C12N5/10, G01N33/15, G01N33/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus, WPI(DIALOG), BIOSIS(DIALOG), PUBMED, EMBL/DDBJ/Genbank/SwissProt/PIR/Geneseq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/046415 A2 (INCYTE GENOMICS, INC.), 13 June, 2002 (13.06.02), & AU 2002727902 A Claims; page 66, lines 27 to 29; sequence No. 30	1-3,10,11, 13-16,24-27
X	US 2003/0003538 A1 (DIETRICH R.S. et al.), 02 January, 2003 (02.01.03), Claims; sequence Nos. 15, 16 (Family: none)	1-3,10,11, 13-16,24-27
X	WO 03/029424 A2 (CURAGEN CORP.), 10 April, 2003 (10.04.03), & AU 2002357648 A1 & AU 2002356534 A1 Claims; pages 83 to 84; sequence Nos. 161, 162	1-3,10,11, 13-16,24-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 October, 2004 (19.10.04)

Date of mailing of the international search report
02 November, 2004 (02.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011650

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO 04/040000 A2 (PRIMAL INC.), 13 May, 2004 (13.05.04), Claims; sequence No. 788 (Family: none)	1-3, 10, 11, 13-16, 24-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011650

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 28-37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 28 to 37 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and diagnostic methods and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) (continued to extra sheet.)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
The parts relating to SEQ ID NO:1 in claims 1 to 3, 10, 11, 13 to 16 and 24 to 27.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011650

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

of the PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

The polynucleotides having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1 to 65 as described in claim 1 and polypeptide expressed thereby have no common chemical structure. Namely, these inventions relating different SEQ ID NOS are common to each other exclusively in being specifically expressed exclusively in lung cancer, stomach cancer, colon cancer or liver cancer tissues.

However, document 1 reports genes specifically expressed in colon cancer and lung cancer (Table 2, columns Co and Lu).

Document 2 reports a gene specifically expressed in stomach cancer (Table 1).

Document 3 reports a gene specifically expressed in liver cancer (Table 2).

Therefore, being specifically expressed exclusively in lung cancer, stomach cancer, colon cancer or liver cancer tissues cannot be considered as a special technical matter in the meaning within PCT Rule 13.2.

Such being the case, the inventions relating respectively to 65 different SEQ ID NOS, among the inventions as set forth in claims 1 to 27, cannot be considered as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Namely, these inventions are recognized as 65 groups of inventions respectively relating to 65 polynucleotides different from each other and polypeptides expressed thereby.

Document 1: SCHEURLE D. et al., Cancer gene discovery using digital differential display, Cancer Res. (2000), Vol.60, No.15, p.4037-4043

Document 2: Matthias P.A.E. et al., Expression of Metallothionein II in Intestinal Metaplasia, Dysplasia, and Gastric Cancer, Cancer Research (2000), Vol.60, p.1995-2001

Document 3: Xu X.R. et al., Insight into hepatocellular carcinogenesis at transcriptome level by comparing gene expression profiles of hepatocellular carcinoma with those of corresponding noncancerous liver, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2001), Vol.98, No.26, p.4037-4043

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/011650

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C12N15/12, C12Q1/68, C07K14/82, A61K31/711,
C07K16/32, C12N5/10, G01N33/15, G01N33/50

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C12N15/12, C12Q1/68, C07K14/82, A61K31/711,
C07K16/32, C12N5/10, G01N33/15, G01N33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus, WPI(DIALOG), BIOSIS(DIALOG), PUBMED
EMBL/DDBJ/Genbank/SwissProt/PIR/Geneseq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/046415 A2 (INCYTE GENOMICS, INC.) 2002.06.13 & AU 2002727902 A (請求の範囲, 第66頁27-29行, 配列番号30参照)	1-3, 10, 11, 13-16, 24-27
X	US 2003/0003538 A1 (DIETRICH P.S. et al.) 2003.01.02 (請求の範囲, 配列番号15, 16参照) ファミリー無し	1-3, 10, 11, 13-16, 24-27

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.10.2004

国際調査報告の発送日

02.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上 條 肇

4 B

9 4 5 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/029424 A2 (CURAGEN CORP.) 2003.04.10 &AU 2002357648 A1 &AU 2002356534 A1 (請求の範囲, 第83-84頁, 配列番号161, 162参照)	1-3, 10, 11, 13-16, 24-27
EX	WO 04/040000 A2 (PRIMAL INC.) 2004.05.13 (請求の範囲, 配列番号788参照) ファミリー無し	1-3, 10, 11, 13-16, 24-27

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 28-37 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲28-37に係る発明は、人間の診断方法又は治療方法に該当するから、特許協力条約第17条(2)(a)(i)及び特許協力条約に基づく規則39.1(iv)の規定によりこの国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照のこと

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-3, 10, 11, 13-16, 24-27のうち配列番号1に係るもの

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ⅲ欄の続き

請求の範囲 1 に記載された配列番号 1 - 65 に示す塩基配列を有するポリヌクレオチドおよびそれによって発現されるポリペプチドは、互いに共通の化学構造を有するものでなく、肺癌、胃癌、大腸癌、または肝癌組織においてのみ特異的に発現することにおいてのみ互いに他の配列番号に係る発明と共通する。

しかしながら、文献 1 には、大腸癌や肺癌のそれぞれにおいて特異的に発現する遺伝子が記載されている（表 2 Co 欄、Lu 欄）。

また、文献 2 には、胃癌において特異的に発現する遺伝子が記載されている（表 1）。

また、文献 3 には、肝癌において特異的に発現する遺伝子が記載されている（表 2）。

よって、肺癌、胃癌、大腸癌、または肝癌組織においてのみ特異的に発現することは PCT 規則 13.2 における特別な技術的事項であるとはいえない。

よって、請求の範囲 1 ~ 27 に記載された発明のうち 65 個の個別の配列番号それぞれに係る発明は、単一の一般的発明概念を形成するように互いに連関している一群の発明であるとはいえず、異なった 65 個のポリヌクレオチドおよびそれによって発現されるポリペプチドそれぞれに関する 65 個の発明からなる発明群であると認める。

文献 1 : SCHEURLE D. *et al.*, Cancer gene discovery using digital differential display, *Cancer Res.* (2000), Vol. 60, No. 15, p. 4037-4043

文献 2 : Matthias P. A. E. *et al.*, Expression of Metallothionein II in Intestinal Metaplasia, Dysplasia, and Gastric Cancer, *Cancer Research* (2000), Vol. 60, p. 1995-2001

文献 3 : Xu X. R. *et al.*, Insight into hepatocellular carcinogenesis at transcriptome level by comparing gene expression profiles of hepatocellular carcinoma with those of corresponding noncancerous liver, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2001), Vol. 98, No. 26, p. 4037-4043

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.